

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 11 月 6 日 (06.11.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/091256 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 487/04, A61K 31/519, 31/5377,
A61P 9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00〒553-0002 大阪府 大阪市 福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番
4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/05024

(74) 代理人: 山本 秀策, 外(YAMAMOTO, Shusaku et al.);
〒540-6015 大阪府 大阪市 中央区城見一丁目 2 番 27 号
クリスタルタワー 15 階 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 4 月 18 日 (18.04.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-121519 2002 年 4 月 23 日 (23.04.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野
義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒
541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
Osaka (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

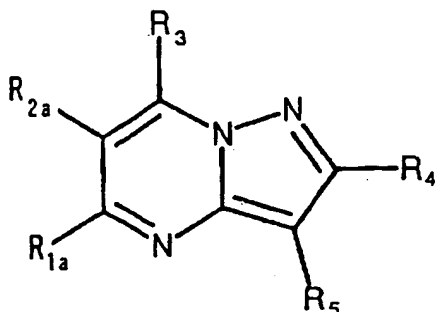
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 瀬野 薫
(SENO, Kaoru) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市
福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会
社内 Osaka (JP). 西 耕一 (NISHI, Koichi) [JP/JP]; 〒
553-0002 大阪府 大阪市 福島区 鷺洲 5 丁目 1 2 番
4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 松尾 嘉之
(MATSUO, Yoshiyuki) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府 豊
中市 二葉町 3 丁目 1 番 1 号 塩野義製薬株式会
社内 Osaka (JP). 藤下 利夫 (FUJISHITA, Toshio) [JP/JP];

添付公開書類:

— 国際調査報告書
— 補正書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRAZOLO[1,5-a]PYRIMIDINE DERIVATIVE AND NAD(P)H OXIDASE INHIBITOR CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ピラソロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびそれを含有する NAD (P) H オキシダーゼ阻害剤



(1a)

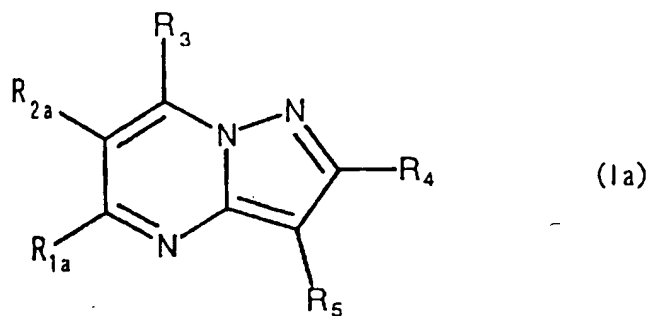
(57) Abstract: A compound represented by
the formula (1a) (wherein R_{1a}, R_{2a}, and R₃ to
R₅ are the same as defined in the description),
a prodrug thereof, a pharmaceutically accept-
able salt thereof, or a solvate thereof. They
are useful in the prevention of or treatments
for diseases relating to NAD(P)H.

WO 03/091256 A1



(57) 要約:

NAD (P) Hに関連する疾患を予防または治療するための、式:



(式中、

$R_{1a} \sim R_{2a}$ および $R_3 \sim R_5$ は、本明細書中で定義される)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

明 細 書

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体およびそれを含有する
NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤

5

技 術 分 野

本発明は医薬、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）等の分野に関する。さらに詳しくはNAD (P) Hに関連する疾患を予防または治療するための、ピラゾ
10 ロ [1, 5-a] ピリミジン誘導体および類似体ならびにそれを含有するNAD
(P) Hオキシダーゼ阻害剤に関する。

背 景 技 術

15 好中球や貪食細胞等の免疫担当細胞由来の活性酸素種 (Reactive oxygen species; ROS) は侵入した病原体に対し生体防御的に働くだけでなく (Babior, B. M., N. Engl. J. Med., 298, 659-668, 721-725, 1978)、炎症や循環障害時には組織破
20 壊的に働くと考えられている (Weiss, S. J., N. Engl. J. Med., 320, 365-376, 1989)。好中球によるROSの主要な産生源はNAD (P) H oxidaseであることから (Hallett, M. B. ら、Immunology Today, 16, 264-268, 1995)、好中
25 球NAD (P) H oxidaseの阻害は炎症性疾患や循環障害など好中球が関与する疾患で臓器障害を軽減する可能性が示唆されていた (Schmid-Schonbein, G. W. ら、Physiology and pathology of leukocyte adherence, New York,

Oxford University Press, 1995)。

一方、以前から平滑筋細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞などの非貪食細胞にも NADPH もしくは NADH に依存したスーパーオキシドアニオン (O_2^-) の産生能があることが知られており、細胞増殖、透過性亢進、収縮弛緩などの細胞機能と関連する可能性が指摘されていた (Griendling, K. K. ら、Circ. Res., 86, 494-501, 2000)。当初、酵素本体は好中球 NAD(P)H oxidase とほぼ同じ物だと考えられていた。近年になって好中球 NAD(P)H oxidase の膜構成因子である gp91-phox のアイソザイムの遺伝子が次々とクローニングされた。現在では Nox1 から Nox5 まで 5 種類の Nox とペルオキシダーゼ活性も有するアイソザイムとして Duox (dual oxidase) も報告されており、Nox-Duox ファミリーを形成することが明らかとなっており、様々な組織、細胞機能の発現および疾患の発症に関与する可能性が示唆されている (Lambeth, J. D., Curr. Opin. Hematol., 9, 11-17, 2002)。

血管平滑筋細胞、血管内皮細胞の NAD(P)H oxidase はアンギオテンシン II (Ang II) などの血圧調節ホルモン、サイトカイン、トロンビン、PDGF、インスリン、機械的刺激、高血糖、高脂血症などの多くの刺激によって活性化されることから様々な循環器系疾患への関与が予想されている。自然発症型高血圧ラットモデルあるいは Ang II 持続投与などによる高血圧ラットモデルでは NAD(P)H oxidase を介した血管壁での O_2^- 産生の増加が認められ、NAD(P)H oxidase の阻害によって血圧の上昇が抑制される事が報告されている (Chen, X. ら、Hypertension, 38, 606-611, 2001; Rey, F. E. ら、Circ. Res., 89, 408-414, 2001)。このことは、NAD(P)H oxidas

eが血圧調節に関与する可能性を示唆している。

動脈硬化病変は血管の慢性的な炎症性増殖変化であり、血管壁で産生されるROSが発症進展に重要な役割を果たしている。NAD(P)H oxidase
5 の細胞質Componentsの一つp47phoxノックアウトマウスでは高
コレステロール負荷による動脈硬化病変が抑制される事が報告されている (Stokes, K. Y. ら、Circ. Res., 88, 499-505, 2001;
Barry-Lane, P. A. ら、J. Clin. Invest., 108,
1513-1522, 2001)。ROSはバルーン障害後に生じる新生内膜の
10 増殖にも関与し、血管の再狭窄を引き起こす。近年、バルーン障害後の血管壁で
はNAD(P)H oxidase活性が上昇することが報告されている (Shi, Y. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.,
21, 739-745, 2001; Szocs, K. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 22, 21-27, 2002)。
15 また、細胞膜Componentsの一つp22phox のC242T遺伝子
変異によるNAD(P)H oxidaseの活性低下が冠動脈疾患発症率の低下
と相関する事も報告されている (Inoue, N. ら、Circulation,
97, 135-137, 1998; Cai, H. ら、Eur. J. Clin.
Invest., 29, 744-748, 1999; Cahilly, C. ら、
20 Circ. Res., 86, 391-395, 2000)。これらの報告は、NAD(P)H oxidaseが動脈硬化および冠動脈疾患の発症進展に関与する
可能性を示唆している。

ROSは糖尿病合併症の発症進展にも関与する可能性が指摘されている。高糖
25 刺激または糖化蛋白の刺激によって血管内皮細胞、平滑筋細胞などではNAD(P)H oxidaseを介した酸化ストレスが亢進することが報告されている

(Inoguchi, T. ら、Diabetes, 49、1939-1945、
2000; Hink, U. ら、Circ. Res., 88、E14-E22、2
001; Wautier, M. ら、Am. J. Physiol., 280、E6
85-E694、2001)。糖尿病モデルラットでの網膜血管においてNAD
5 (P) H oxidase活性の上昇と網膜血管内皮細胞の障害が相関する事も
報告されている(Ellis, E. A. ら、Free Radic. Biol.
Med., 24、111-120、1998)。

脳卒中などの脳循環障害では組織障害に白血球が関与する事が報告されてきた
10 (Hartl, R. ら、J. Cereb. Blood Flow Metab.,
16、1108-1119、1996)。好中球NAD (P) H oxidas
e活性が欠損したマウスでは脳虚血病変が軽減される事が報告されている(Wa
lder, C. E. ら、Stroke, 28、2252-2258、1997)。
また、虚血、炎症、 β -Amyloid等の刺激はMicroglia細胞のN
15 AD (P) H oxidaseを活性化する事で神経細胞毒性を発揮する可能性
も報告されている(Spranger, M. ら、J. Cereb. Blood F
low Metab., 18、674-678、1998; Vianca, V.
D. ら、J. Biol. Chem., 274、15493-15499、199
9; Green, S. P. ら、J. Cereb. Blood Flow Met
20 ab., 21、374-384、2001)。これらの結果はNAD (P) H o
xidaseが脳卒中や神経変性疾患に関与する可能性を示唆している。

NAD (P) H oxidaseによって産生されるROSは細胞増殖および
血管新生と関与することから腫瘍の増生との関連も示唆されている(Arnol
25 d, R. S. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98、55
50-5555、2001; Arbiser, J. L. ら、Proc. Natl.

Acad. Sci. USA, 99, 715-720, 2002)。

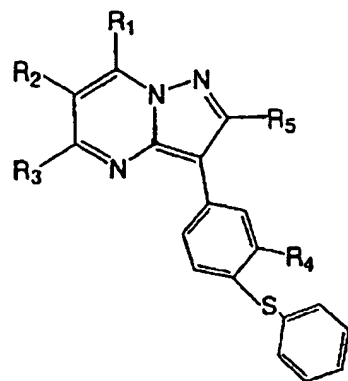
上述した以外に腎臓、胃粘膜細胞、脂肪細胞、軟骨細胞等でもNAD (P) H
oxidase活性が報告されており、細胞機能との関連が注目されている。

- 5 上記の様にNAD (P) H oxidaseは広く、炎症、循環障害、増殖活性
の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾
患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾
患や癌等の発症進展に関係する。NAD (P) H oxidase阻害剤により
これらの疾患は抑制できる可能性がある。

10

ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン骨格を有する化合物には、以下のものが公
知である。

特開平5-112571は、以下の化合物を開示する：



15

ここで、R₁：水素、OH；

R₂：水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アル
キル、-CONHR₆ (R₆：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、

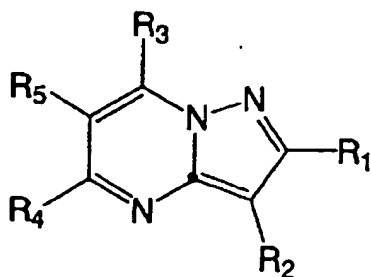
低級アルキル) など

R_3 : 水素、OH、低級アルキルなど

R_5 : 水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルキル ;

- 5 R_4 : 水素、低級アルキル、低級アルコキシである。この化合物は、アンドロゲン作用発現の阻害を阻害し、用途としては、前立腺肥大、女性の多毛、男性型のハゲ、ニキビ等の処置に使用され得ることが開示される。

WO 00 / 5 9 9 0 8 は、以下の化合物を開示する。

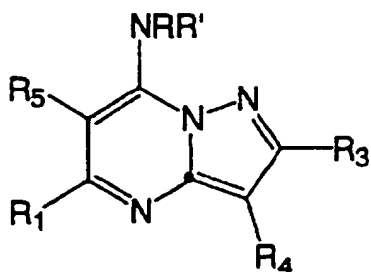


10

ここで、 R_3 : (置換) アリール、(置換) ヘテロアルール

- 15 R_4 , R_5 : 水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、(置換) フェニルである。この化合物は、コルチコトロピン放出因子レセプター拮抗作用を有し、用途としては、精神病、神経病、不安、トラウマストレス、摂食障害、循環器系疾患等が挙げられる。

特開平 1 0 - 1 0 1 6 7 2 は、以下の化合物を開示する。

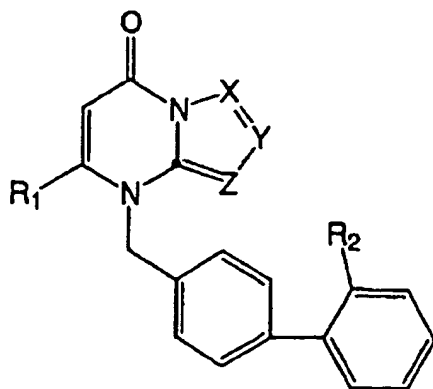


ここで、 R_1 ：水素、（置換）低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリ
ル、低級アルケニル、（置換）フェニル

R_5 ：水素、低級アルキルである。この化合物は、アデノシン増強剤として使用

5 される。用途としては、心筋梗塞、脳梗塞の処置が挙げられる。

特開平 7 - 1 5 7 4 8 5 は、以下の化合物を開示する。

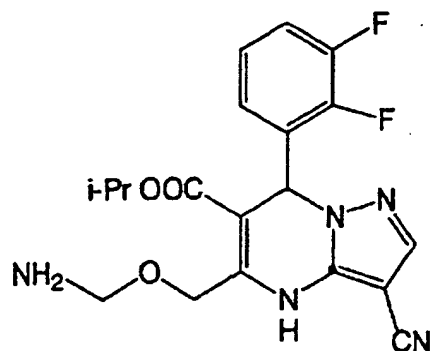


ここで、 R_1 ：水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級ア
10 ルコキシ、低級アルキルチオ

X, Y, Z：N, CR_3 である。この化合物は、アンジオテンシンⅡ拮抗剤であ

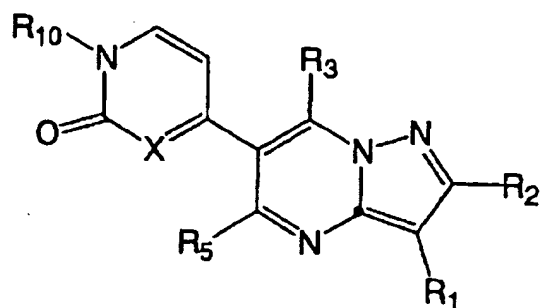
る。用途としては、循環器系疾患、例えば脳卒中の処置に使用される。

EP 0328700A1は、以下の化合物を開示する。



5 この化合物は、用途としては、脳循環器障害の処置が挙げられる。

WO 00/53605は、以下の化合物を開示する。

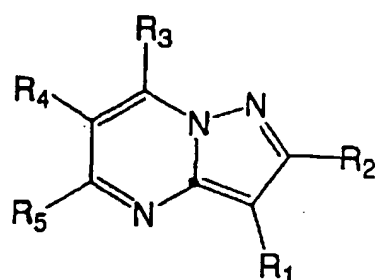


ここで、X : CH, N

10 R₁, R₃ : 水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、
ヘテロサイクリル；

R_5 : 水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、ニトロである。この化合物は、チロシンキナーゼ抑制作用を有する。用途としては、ガン、血管新生、糖尿病合併症、炎症等の処置が挙げられる。

5 WO 98/54093は、以下の化合物を開示する。



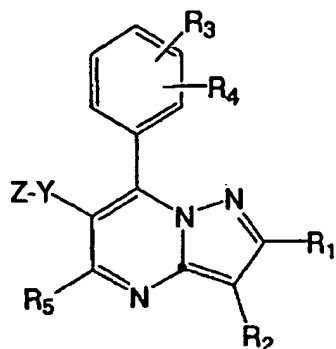
ここで、 R_1 : 水素、(置換) アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換) ヘテロサイクリル、ハロ、OH、(置換) ヘテロアリール ;

10 R_2, R_3 : 水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロ ;

R_4 : 水素、(置換) アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換) アルケニル、(置換) アルキニル、(置換) アリール、(置換) ヘテロサイクリル、アルコキシNR₂、NO₂、OH、NH₂、(置換) ヘテロアリール ;

15 R_5 : 水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、NO₂、NH₂である。この化合物は、チロシンキナーゼ抑制作用を有する。用途としては、ガン、血管新生、糖尿病合併症、炎症の処置が挙げられる。

特開平4-270285は、以下の化合物を開示する。

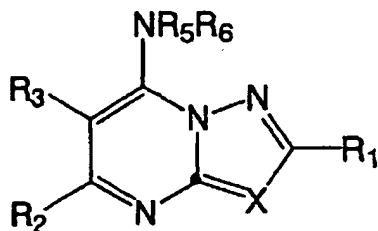


ここで、Yは、低級アルキレン、低級アルケニレン；

Zは、置換アセチル、複素環などである。この化合物は、HMG Co A還元酵素を阻害する。用途としては、高脂血症の処置が挙げられる。

5

WO 00 / 44754は、以下の化合物を開示する。

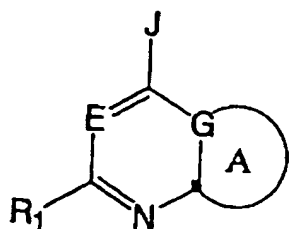


ここで、R₂, R₃：水素、ハロゲン、（置換）アルキル、（置換）アルケニル、（置換）アリール、（置換）アラルキル、（置換）複素環基、一緒になってアルキレン基

10

X：N, CR₄である。この化合物は、脂肪蓄積を抑制する。用途としては、肥満、糖尿病、高血圧の処置が挙げられる。

特開 2000-38350 は、以下の化合物を開示する。

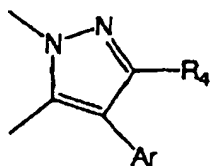


ここで、E : N, CR₉ (R₉ : 水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ)

- 5 R₁ : 水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル) アミノ、アリール、ヘテロアリール

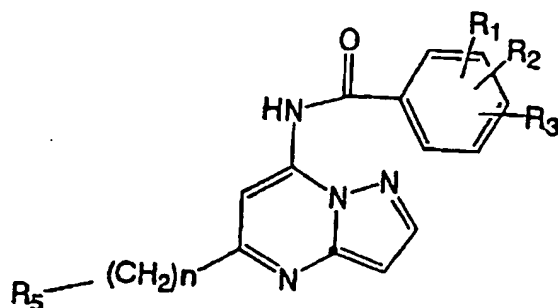
J : NR₂R₃, OR₁₀

G : C, Nである。A環の複素環として、



- 10 が挙げられる。この化合物は、コルチコトロピン放出因子 (CRF) 受容体拮抗作用を有する。用途としては、糖尿病の処置が挙げられる。

特開平 9-169762 は、以下の化合物を開示する。



ここで、 R_5 ：カルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、（置換）カルバモイル
（置換基：低級アルキル、フェニル低級アルキル）；

n ：1～5である。この化合物の作用は不明である。用途としては、鎮痛、炎症、
5 抗菌、血糖降下、ガン等における使用が挙げられる。

Khim. - Farm. Zh (1995), 29 (4), 37-38は、（2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル）コハク酸を開示する。用途としては、糖尿病の処置が挙げられる。

10 （発明が解決しようとする課題）

本発明は、NAD（P）Hオキシダーゼを阻害する新規化合物およびその化合物を含む組成物を提供することを目的とする。本発明はまた、医薬組成物（医薬部外品を含む）、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）組成物のほか、例えば、NAD（P）Hに関連する疾患を診断する診断薬を提供することを目的とする。

15

さらに本発明は、NAD（P）Hオキシダーゼを阻害する新規化合物およびその化合物を含む組成物を提供することにより、炎症、循環障害、増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌

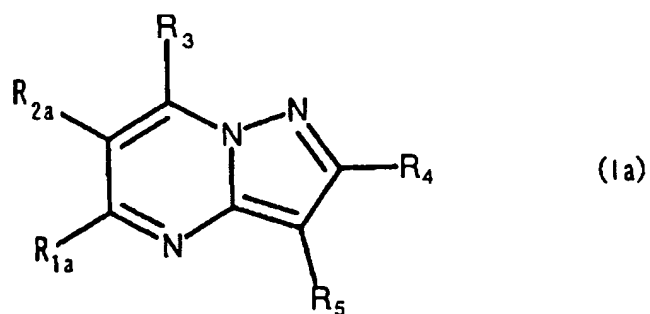
等を治療または予防することを目的とする。

発 明 の 要 旨

- 5 以下のピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン誘導体および類似体が、好中球および血管内のNAD(P)Hオキシダーゼ阻害作用を有することを見出した。NAD(P)Hオキシダーゼを阻害することにより活性酸素(ROS、スーパーオキシド)産生が抑制され、種々の循環障害(例：炎症、循環障害、増殖活性の亢進等)に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、脳循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等)や胃粘膜障害(例：胃潰瘍)に対する効果を有する。
- 10

本発明によると、以下の項1)～26)が提供され、上記目的が達成される。

- 15 1) 式：



(式中、

R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていても

よい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)

で示される化合物（但し、以下の（１）～（１０）：

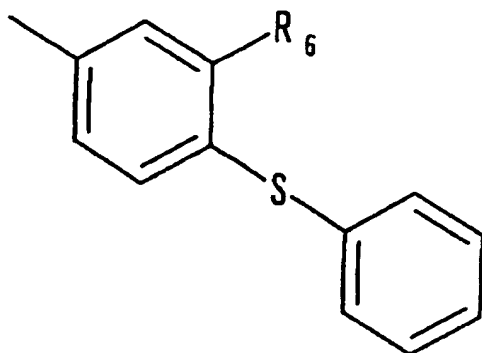
（１） R_{1a} は、水素、OH、低級アルキル、炭素数が３～８のシクロアルキル、ハロゲン低級アルキル、またはフェニルであり；

R_{2a} は、水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、炭素数３～８のシクロアルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ低級アルキル、 $-\text{CONHR}_6$ （ R_6 ：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、または低級アルキル）、シアノ、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシおよびフェニルチオ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル、フェニル環上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、ベンゾイル基、またはハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選択される基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基であり；

R_3 は、水素、またはOHであり；

R_4 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、またはハロゲン低級アルキルであり；

R_5 は、



5

であり、

R_6 は、水素、低級アルキル、または低級アルコキシである、化合物、

(2) R_{1a} 、 R_{2a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、または（置換）フェニルであり；

10

R_3 は、（置換）アリール、または（置換）ヘテロアリールである、化合物、

(3) R_{1a} は、水素、（置換）低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、または（置換）フェニルである化合物；

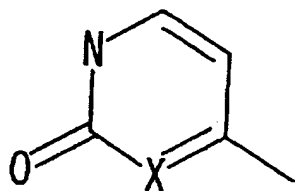
15

R_{2a} は、水素または低級アルキルであり；

R_3 は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

(4) R_{1a} は、水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、またはニトロであり；

R_{2a} は、



であり、Xは、CH、Nであり、 R_{2a} の環上の窒素原子は置換されていてもよく；

R_3 、 R_5 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、またはヘテロサイクリルである、化合物、

5 (5) R_{1a} は、水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、 NO_2 、または NH_2 であり；

R_{2a} は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換)アルケニル、(置換)アルキニル、(置換)アリール、(置換)ヘテロサイクリル、アルコキシNRR、 NO_2 、OH、 NH_2 、または(置換)ヘテロアリールであり；

10 R_3 、 R_4 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロであり；

R_5 は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換)ヘテロサイクリル、ハロ、OH、または(置換)ヘテロアリール、である化合物、

15 (6) R_{2a} は、置換アセチルまたは複素環で置換された低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり；

R_3 は、置換されていてもよいフェニルである、化合物、

(7) R_{1a} 、 R_{2a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、(置換)アルキル、(置換)アルケニル、(置換)アリール、(置換)アラルキル、(置換)複素環基、または一緒になってアルキレン基であり；

20 R_3 は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

(8) R_{1a} は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル)アミノ、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{2a} は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、またはアルコキシであり；

5 R_3 は、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアルコキシであり；

R_5 は、アリールである、化合物、

(9) R_{1a} は、置換基としてカルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、および置換カルバモイルからなる群より選択される基で置換された、低級アルキルであり；

R_{2a} は、水素であり；

R_3 は、フェニルカルボニルアミノであって、該フェニル基は置換されていてもよく；

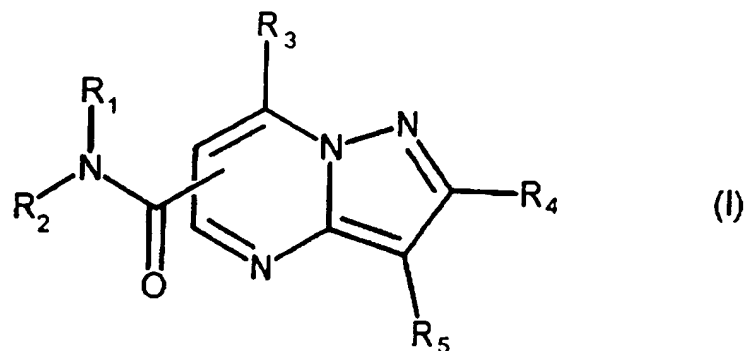
R_4 および R_5 は、水素である、化合物、

15 (10) (2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)コハク酸、

(ここで、(1)～(10)に記載される化合物のうち、定義されていない置換基は、任意の置換基を示す)を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20 2) R_{1a} および R_{2a} のいずれか一方が水素であり、他方が置換されていてもよいカルバモイルである、項1)に記載の化合物。

3) 式：



(式中、

R_1 は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ

- 5 R_2 は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリール
- 10 スルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

R_1 および R_2 は、隣接N原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

- 15 R_3 は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

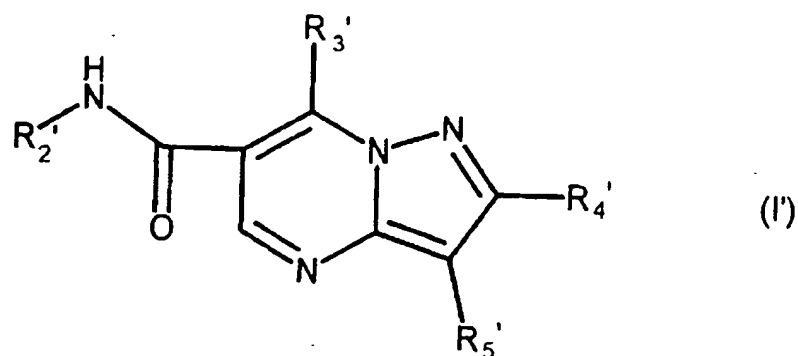
R_4 は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

R_5 は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていても

- よいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニ
 ル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよ
 いアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニ
 ル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール
 5 低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、
 置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)

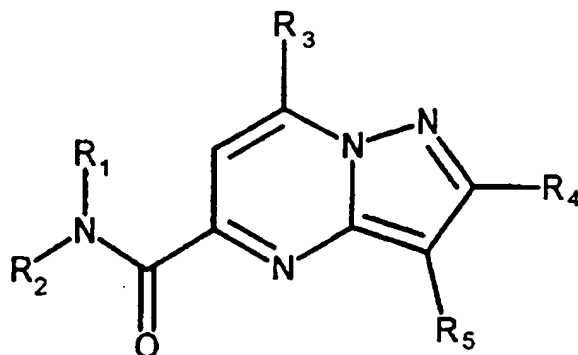
で示される、項1)に記載の化合物

(但し、式：



- 10 (式中、 R_2' は、水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい
 フェニルであり； R_3' は、水素またはヒドロキシであり； R_4' は、水素または
 低級アルキルであり； R_5' は、フェニルチオ基を有しさらに低級アルキルまた
 は低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルであり) で示される化合物を
 除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

- 15 4) 式：



(I-1)

(式中、各置換基は上記と同意義)

で示される、項3)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

- 5 5) R_1 が水素であり； R_2 が置換されていてもよいアリールである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

- 6) R_3 が水素または置換されていてもよいアミノである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10

- 7) R_4 が水素である、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

- 8) R_5 が置換されていてもよいアリールである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15

- 9) R_1 が水素であり； R_2 が置換されていてもよいフェニルであり； R_3 が水素または置換されていてもよいアミノであり； R_4 が水素であり； R_5 が置換されていてもよいフェニルである、項3)または4)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

- 10) R_2 の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、置換されていて

もよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ低級アルキルオキシ、複素環基低級アルキルオキシ、アミノ低級キニル、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル複素環基オキシ、シアノ低級アルキル、およびフェニルからなる群から選択される1または2以上である、項9)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

1 1) R_2 が置換されていてもよい複素環基フェニルである、項10)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10 1 2) R_2 が置換されていてもよいピペラジノフェニル、置換されていてもよいピペリジノフェニル、または置換されていてもよいピロリジノフェニルである、項10)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15 1 3) R_5 の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される1または2以上である、項9)に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

1 4) 項1)～13)のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

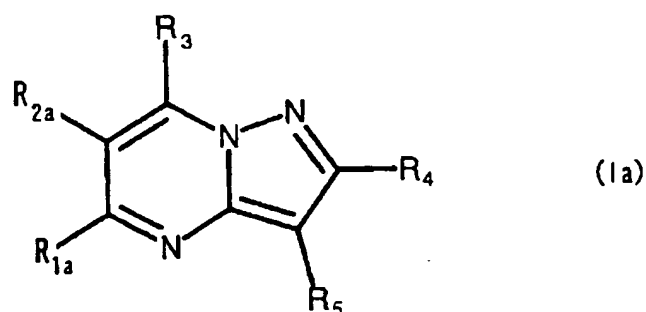
1 5) 項1)～13)のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤。

25 1 6) 項1)～13)のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD(P)Hに関連する疾患の予防剤または治療剤。

17) 上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項16)に記載の予防剤または治療剤。

18) 上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項16)に記載の予防剤または治療剤。

19) 式：



(式中、

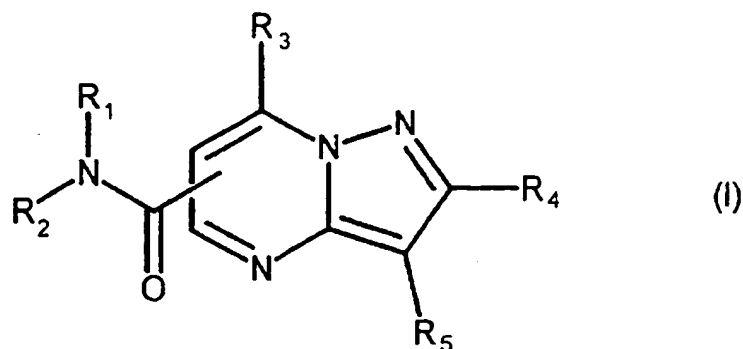
10 R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換

スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)

で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

5

20) 式：



(式中、

R_1 は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ

10

R_2 は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

15

R_1 および R_2 は、隣接N原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を

形成してもよく；

R₃は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

R₄は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

- 5 R₅は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである）
10 で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD（P）Hオキシダーゼ阻害剤。

- 15 2 1）ヒトを含む動物に項 1）～ 2 0）のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、NAD（P）Hに関連する疾患の予防または治療方法。
2 2）上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項 2 1）に記載の方法。

- 20 2 3）上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項 2 1）に記載の方法。
2 4）NAD（P）Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための項 1）～ 2 0）のいずれかに記載の化合物の使用。

- 2 5）上記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、項 2 4）
25 に記載の使用。

- 2 6）上記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、項 2 4）に記載の使用。

発 明 の 詳 細 な 説 明

本発明者らは鋭意努力を続けた結果、NAD (P) H阻害作用を有する上記の骨格を有する化合物を見出した。本明細書において使用される用語は、特に言及
5 しない限り、当該分野で通常用いられる定義で用いられることが理解されるべきである。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」とは、直鎖状または分枝状のC 1からC 20アルキルを包含する。例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、1-エチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、n-ヘプチル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、n-ヘプチル、
10 n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、テトラヒドロゲラニル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシル、n-オクタデシル、n-ノナデシル、およびn-エイコサニルが挙げられる。好ましくはC 1からC 9アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1からC 6アルキル、特に好ましくはC 1～C 4アルキルが挙げられる。

20

「置換されていてもよいアルキル」における置換基の好ましい具体例としては、ハロゲン、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、
25 置換されていてもよいイミノ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロ、ニトロソ、メルカプト、置換されていてもよい置換チオ、置換されていてもよ

い一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されてい
てもよい一置換スルホニル、スルホ、置換されていてもよい飽和または不飽和の
脂環式炭化水素基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素
環基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、およ
びトリ置換シリル等が挙げられる。

なお、本明細書中で、各種の基が「低級」であるとは、その基中の炭素数が1
～10、好ましくは1～8、より好ましくは1～6、特に好ましくは1～4であ
ることをいう。

本明細書中、「置換されていてもよいアルキル」におけるアルキル基中の水素
を置換する置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位
置は特に限定されない。

本明細書中、「置換されていてもよいアルケニル」とは、直鎖状または分枝状
のC2からC12アルケニルを包含する。これらは二重結合を可能な位置に可能
な個数有することができ、それらの二重結合における配置は(E)配置または(Z)
配置を取りうるが、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、
2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2
-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペ
ンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1
-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセ
ニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、ゲラニル、1-デセニル、1-テトラ
デセニル、1-オクタデセニル、9-オクタデセニル、1-エイコセニル、3,
7, 11, 15-テトラメチル-1-ヘキサデセニル等を包含する。好ましくは
C2からC8アルケニルが挙げられる。さらに好ましくはC2からC6アルケニ

ルが挙げられる。この中では特にビニル、アリル、イソプロペニル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニルが好ましい。本明細書中、「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

5

本明細書中、「置換されていてもよいアルケニル」における置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。

10

本明細書中、「置換されていてもよいアルキニル」とは、直鎖状または分枝状のC₂からC₁₂アルキニルを包含する。これらは三重結合を可能な位置に可能な個数有することができるが、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル（プロパルギル）、2-ブチニル、2-ペンテン-4-イニル等の炭素数2ないし20の二重結合を有していてもよいアルキニル基等が挙げられる。好ましくはC₂からC₈アルキニルが挙げられる。さらに好ましくはC₂からC₆アル

15

キニルが挙げられる。本明細書中、「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

20

本明細書中、「置換されていてもよいアルキニル」における置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。上記の置換基の中で好ましいのは、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシおよびアシル基である。

25

本明細書中、「置換されていてもよいアシル」とは、置換されていてもよいカルボン酸、置換されていてもよいオキシカルボン酸等から由来するアシル基等が挙げられる。具体的には、式



〔式中、 R_6 、および R_7 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す〕等で表わされる基等が挙げられる。好ましくは、式 $R_6C(O)-$ で表される基である。

- 5 本明細書中、 R_6 および R_7 で示される「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「炭化水素基」としては、例えば、非環式基としては直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）等が挙げられ、環式基としては飽和または不飽和の脂環式炭化水素基（シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基等）、アリール基等が挙げ
10 られる。

- 本明細書中、「アシル」の好ましい具体例としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の炭素数1ないし6のアルカノイル、ベンゾイル、2,
15 4-ジヒドロキシフェニルカルボニル、2, 4-ジヒドロキシ-3-(3-メチル-2-ブテニル)フェニルカルボニル等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

- 20 「置換されていてもよいアシル」におけるアシル基中の水素を置換する置換基の数は1個～5個、好ましくは1個～3個である。置換基の位置は特に限定されない。さらに、「置換されていてもよいアシル」の好ましい例としては、置換されていてもよいアセチル、置換されていてもよいベンゾイル基が挙げられ、ここでベンゾイル基のベンゼン環水素を置換する置換基および置換位置としては、例
25 えば、2-, 3-, または4-フルオロ; 2-, 3-, または4-クロロ; 2-, 3-, または4-ブロモ; 2-, 3-, または4-ヨード; 2-, 3-, または

4-メチル；2，3-、2，4-、または2，5-ジメチル；2，6-、3，4-、または3，5-ジメチル；2，3，4-、2，3，5-、2，3，6-、2，4，5-、2，4，6-、または3，4，5-トリメチル；2-、3-、または4-エチル；2-、3-、または4-プロピル；2-、3-、または4-トリフルオロメチル；2-、3-、または4-メトキシ；2，3-、2，4-、2，5-、2，6-、3，4-、または3，5-ジメトキシ；2，3，4-、2，3，5-、2，3，6-、2，4，5-、2，4，6-、または3，4，5-トリメトキシ；2-、3-、または4-エトキシ；2-、3-、または4-プロポキシ；2-、3-、または4-トリフルオロメトキシ；2-、3-、または4-シアノ；2-、3-、または4-ニトロ；ならびにこれらの置換基および置換位置の任意の可能な組み合わせが挙げられる。

本明細書中、「トリ置換シリル」とは、シリル（ $-\text{SiH}_3$ ）の3個の水素が置換されている基をいう。トリ置換シリルは、好ましくは、置換されていてもよいトリアルキルシリル、ジアルキルモノアリールシリル、またはモノアルキルジアリールシリルである。トリアルキルシリルの具体的な例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリルが挙げられる。モノアルキルジアリールシリルの例としては、*t*-ブチルジフェニルシリルなどが挙げられる。

20

本明細書中、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の脂肪族炭化水素基とは、直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）をいう。

25 本明細書中、「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」

と称される「アルキル」の場合と同様である。

本明細書中、「置換されていてもよいアルコキシ」としては、例えば、「低級アルコキシ」、「低級アルケニルオキシ」等が挙げられる。

5

本明細書中、「低級アルコキシ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ネオブトキシ、*t*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ等の炭素数1ないし6のアルコキシが挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

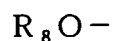
10

本明細書中、「低級アルケニルオキシ」としては、その低級アルケニルは前記定義と同一であるが、例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、1-プロペニルオキシ、2-メチル-1-プロペニルオキシ、1-ブテニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-エチル-1-ブテニルオキシ、3-メチル-2-ブテニルオキシ、1-ペンテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、4-メチル-3-ペンテニルオキシ等の炭素数2ないし7のアルケニルオキシが挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

15

20

本明細書中、「アリールオキシ」とは、具体的には、式



25

[式中、 R_8 は、「置換されていてもよいアリール」の定義と同一である]等で表わされる基等が挙げられる。例えば、フェノキシ等が挙げられる。

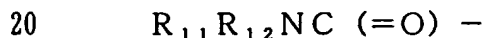
本明細書中、「置換されていてもよい置換カルボニルオキシ」とは、具体的には、式



- 5 [式中、 R_9 、および R_{10} は、「置換されていてもよいアシル」の定義と同一である]等で表わされる基等が挙げられる。例えば、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、複素環カルボニルオキシ等が挙げられる。

- 10 本明細書中、「アルキルカルボニルオキシ」としては、例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、
 t-ブチルカルボニルオキシ、ペンチルカルボニルオキシ、イソペンチルカルボ
 ニルオキシ、ネオペンチルカルボニルオキシ、t-ペンチルカルボニルオキシ、
 15 へキシルカルボニルオキシ等の炭素数2ないし7のアルキルカルボニルオキシが
 挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル」とは、式



- [式中、 R_{11} 、 R_{12} は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低
 25 級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、

置換されていてもよい複素環基低級アルキル、置換されていてもよいアミノ；または R_{11} および R_{12} は隣接N原子と一緒に置換されていてもよい複素環を形成してもよい]等で表わされる基等が挙げられる。「置換されていてもよいカルバモイル」としては、具体的には、例えば、カルバモイル、N-モノ低級アルキルカルバモイル、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル、N-ヒドロキシカルバモイル、N-低級アルコキシカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル、N-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-置換フェニルカルバモイル基等が挙げられる。「置換されていてもよい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様である。

上記の「N-モノ低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ペンチルカルバモイル、N-イソペンチルカルバモイル、N-ネオペンチルカルバモイル、N-t-ペンチルカルバモイル、N-1-エチルプロピルカルバモイル、N-ヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

上記の「N, N-ジ低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-プロピルカルバモイル、N-ブチル-N-メチルカルバモイル、N-ブチル-N-エチルカルバモイル、N-ブチル-N-プロピルカルバモイル、N-ブチル-N-イソプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル、N-エチル-N-プロピルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N-イソプロピル-N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピル-N-メチルカルバモイル等が挙げられる。

イル等が挙げられる。

上記の「N-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、N-ヒドロキシ-N-メチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-エチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-プロピルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソプロピルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-sec-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-tert-ブチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ペンチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-イソペンチルカルバモイル、N-ヒドロキシ-N-ネオペンチルカルバモイル等の炭素数2～7のN-ヒドロキシ-N-低級アルキルカルバモイル基が挙げられる。

上記の「N-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であり、その全体の炭素数は3ないし13であるN-低級アルコキシ-N-低級アルキルカルバモイル、例えば、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル、N-メトキシ-N-エチルカルバモイル、N-メトキシ-N-プロピルカルバモイル、N-メトキシ-N-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-イソプロピルカルバモイル、N-メトキシ-N-イソブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-sec-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-tert-ブチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ペンチルカルバモイル、N-メトキシ-N-イソペンチルカルバモイル、N-メトキシ-N-ネオペンチルカルバモイル等が挙げられる。

上記の「N-置換フェニルカルバモイル」の置換基としては、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ等が挙げられ、それらの意味は前記定義と同様であ

るが、「N-置換フェニルカルバモイル」の好ましい具体例としては、例えば、
(4-メチルフェニル)カルバモイル、(4-エチルフェニル)カルバモイル、
(4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(4-メトキシフェニル)カルバモ
イル、(2, 3-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-メトキシフ
5 エニル)カルバモイル、(2, 4-ジヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2,
4-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジヒドロキシフェニル)カル
バモイル、(2, 6-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 4, 6-トリヒ
ドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)カル
バモイル、(2, 4-ジメトキシ-6-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2,
10 6-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(4, 6-ジヒドロ
キシ-2-メトキシフェニル)カルバモイル、(2, 6-ジヒドロキシ-4-メ
トキシフェニル)カルバモイル、(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)カルバ
モイル、(2, 3-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2,
4-ジメトキシ-3-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、(2, 3-ジヒドロ
15 キシ-4-メトキシフェニル)カルバモイル、(3, 4-ジメトキシ-2-ヒド
ロキシフェニル)カルバモイル、(2, 4-ジヒドロキシ-3-メトキシフェニ
ル)カルバモイル、(2, 4-ジメトキシ-6-メチルフェニル)カルバモイル、
(2, 6-ジメトキシ-4-メチルフェニル)カルバモイル等が挙げられる。

20 本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」としては、例えば、アミノ、モ
ノ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボニルアミノ
基、低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ、ヒドロキシ低級アルキルア
ミノ、カルバモイルアミノ、低級アルコキシ低級アルキルアミノ、低級アルキル
スルホニルアミノ、シクロアルキルアミノ等が挙げられる。「置換されていても
25 よい」とは、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合
と同様である。該置換基は、アミノのN原子と一緒にあって、複素環を形成して

もよい。

上記の「モノ低級アルキルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等の炭素数1ないし6のモノ低級アルキルアミノ基が挙げられる。

上記の「ジ低級アルキルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であり、その全体の炭素数は2ないし20であるジ低級アルキルアミノ、例えば、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、エチルプロピルアミノ、イソプロピルメチルアミノ、イソプロピルエチルアミノ、ブチルメチルアミノ、ブチルエチルアミノ、イソブチルメチルアミノ、イソブチルエチルアミノ等が挙げられる。

上記の「低級アルキルカルボニルアミノ」としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、sec-ブチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、ペンチルカルボニルアミノ、イソペンチルカルボニルアミノ等の炭素数2ないし7のアルキルカルボニルアミノ基が挙げられる。

本明細書中、「イミノ」とは、 $CR_{13}-NH-CR_{14}$ 基または $CR_{15}=NH$ 基をいい、ここで、 $R_{13}\sim R_{15}$ は、水素、前記「アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、アルコキシフェニルスルホニル）、アルキルスルホニル、カルバモイル等を意味する。

本明細書中、「置換されていてもよいイミノ」における置換基の例としては、ヒドロキシ、アルコキシ、「アルキル」、「アラルキル」、「アシル」、置換されていてもよいアリールスルホニル（例えば、アルコキシフェニルスルホニル）、

5 アルキルスルホニル、カルバモイル等が挙げられる。「置換されていてもよいイミノ」は、例えば、イミノ、ヒドロキシイミノ（オキシム）、メチルイミノ、エチルイミノ、ジメチルイミノ、ベンジルイミノ、ベンゾイルオキシイミノ、ベンゾイルイミノ、アセチルイミノ、プロピオニルイミノ、tert-ブトキシカルボニルイミノ、メチルスルホニルイミノ、4-メトキシフェニルスルホニルイミノ

10 ノ等が挙げられる。特にイミノ、メチルイミノ、ジメチルイミノ、ジエチルイミノ、アセチルイミノが好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいアミジノ」とは、 $-C(=NH)NH_2$ 基をいい、「置換されていてもよいアミジノ」における置換基は、上述した「置換されていてもよい」と称される「アルキル」の場合と同様であり、いずれの窒素原子が置換されてもよい。

15

本明細書中、「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」としては、例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルカジエニル等が挙げられる。上記のシクロアルキル基の例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]

20 ノニル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[4. 2. 1]ノニル、ビスクロ[4. 3. 1]デシル、アダマンチル等の炭素数3ないし20のシクロアルキル基等が挙げられる。上記のシクロアルケニル基の例としては、例えば、2-

25

シクロペンチル-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル等の炭素数4ないし20のシクロアルケニル基等が挙げられる。上記のシクロアルカジエニル基の例としては、例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等の炭素数4ないし20のシクロアルカジエニル基等が挙げられる。

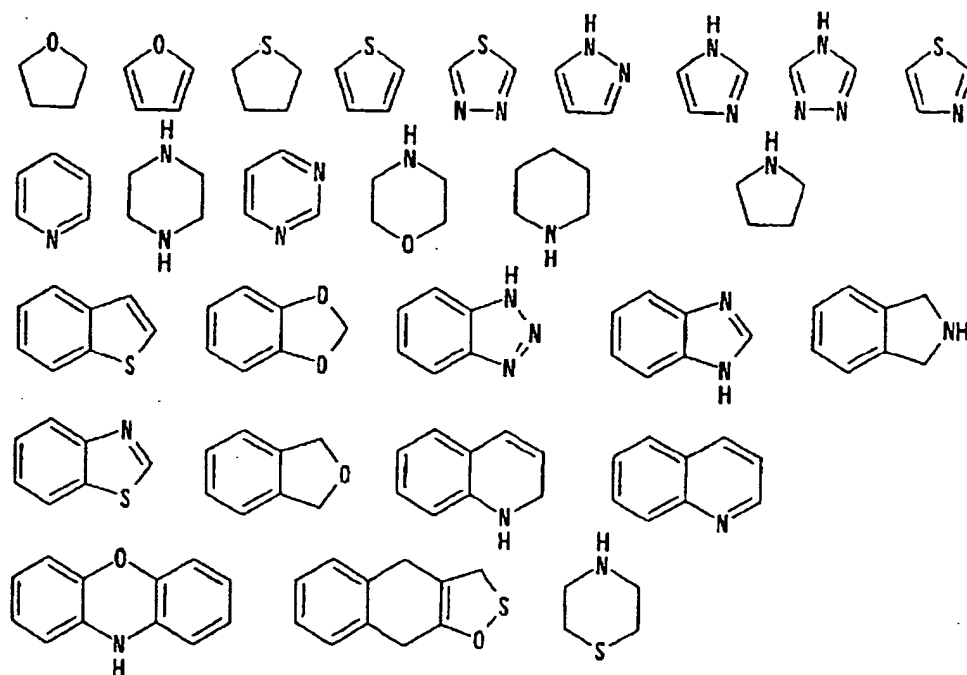
本明細書中、「置換されていてもよいアリール」としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、(1-ナフチル、2-ナフチル等)、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル(9-フルオレニル、1-フルオレニル等)等の炭素数6ないし20のアリール基等が挙げられる。(置換)アリールとは、非置換アリールと置換アリールの両方を含む。

ここで、「置換されていてもよいフェニル」のベンゼン環の置換基および置換位置としては、例えば、2-, 3-, または4-フルオロ; 2-, 3-, または4-クロロ; 2-, 3-, または4-ブロモ; 2-, 3-, または4-ヨード; 2-, 3-, または4-メチル; 2, 3-, 2, 4-, または2, 5-ジメチル; 2, 6-, 3, 4-, または3, 5-ジメチル; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または3, 4, 5-トリメチル; 2-, 3-, または4-エチル; 2-, 3-, または4-プロピル; 2-, 3-, または4-トリフルオロメチル; 2-, 3-, または4-メトキシ; 2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, 2, 6-, 3, 4-, または3, 5-ジメトキシ; 2, 3, 4-, 2, 3, 5-, 2, 3, 6-, 2, 4, 5-, 2, 4, 6-, または3, 4, 5-トリメトキシ; 2-, 3-, または4-エトキシ; 2-, 3-, または4-プロポキシ; 2-, 3-, または4-トリフルオロメトキシ; 2-, 3-, または4-シアノ; 2-, 3-, または4-ニトロ; ならびにこれらの置換基お

よび置換位置の任意の可能な組み合わせが挙げられる。

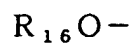
本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」の複素環基とは、環系を構成する原子として酸素、硫黄、窒素の少なくとも1個のヘテロ原子を含有する複素環基を意味し、例えば、芳香族単環式複素環基、2環性または3環性の芳香族縮合複素環基または非芳香族単環式複素環基等が挙げられる。その単環式複素環基の具体例としては、例えば、フリル、チエニル、ピロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル等が挙げられる。また、その2環性または3環性の芳香族縮合複素環基の具体例としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリ

ダジニル等が挙げられる。好ましい複素環基としては以下、



から水素原子が一個消失したものが例示される。ここで、水素の欠失位置は、化学的に可能な任意の位置であり得、芳香環上であってもよく、非芳香族環上であってもよい。より好ましくは、5～7員のN原子含有非芳香族環であり、例えば、
 5 ピペラジニル、ピペリジニル、またはピロリジニルである。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環オキシ」とは、具体的には、式



10 [式中、 R_{16} は置換されていてもよい複素環基を示す] 等で表わされる基等が挙げられる。

上記の「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい複素環基」の置換基の好ましい例としては、例えば、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、ハロゲン、

5 ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロ、ニトロソ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、およびトリ置換シリル等が挙げられる。置換基があるとすれば、その数は1個～3個、好ましくは15 1個である。置換基の位置は特に限定されない。上記の置換基の中で好ましいのは、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルカルボニルオキシ、またはヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルキルカルボニル基で置換された低級アルキルである。

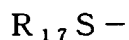
20 上記の「低級アルキルカルボニル」の好ましい例としては、その低級アルキルは前記定義と同一であるが、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の炭素数2ないし6のアルカノイル基が挙げられる。

25 上記の「低級アルコキシカルボニル」の好ましい例としては、その低級アルコキシは前記定義と同一であるが、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボ

ニル、n-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル等の炭素数2ないし7のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

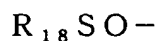
5 それ以外の置換基の意味するところは、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基の用語として述べた通りである。

本明細書中、「置換されていてもよい一置換チオ」とは、具体的には、式



10 [式中、 R_{17} は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。「一置換チオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ネオブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の炭素数1ないし6の一置換チオ基が挙げられる。

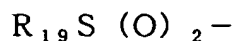
15 本明細書中、「置換されていてもよい一置換チオオキシ」とは、具体的には、式



[式中、 R_{18} は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。

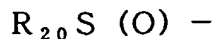
20

本明細書中、「置換されていてもよい一置換スルホン酸」とは、具体的には、式



25 [式中、 R_{19} は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。

「置換されていてもよい一置換スルフィン酸」とは、具体的には、式



[式中、 R_{20} は置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を示す]等で表わされる基等が挙げられる。

5

本明細書中、 $R_{17} \sim R_{20}$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「炭化水素基」としては、例えば、非環式基としては直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基（アルキル、アルケニル、アルキニル基等）等が挙げられ、環式基としては飽和または不飽和の脂環式炭化水素基（シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基等）、アリール基等が挙げられる。

10

上記の「炭化水素基」のアルキル、アルケニル、アルキニル基の例としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

15

上記の「炭化水素基」のシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルカジエニル基の例としては、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基において例示したものと同様のものが挙げられる。

20

上記の「炭化水素基」のアリール基の例としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、（1-ナフチル、2-ナフチル等）、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、フルオレニル（9-フルオレニル、1-フルオレニル等）等の炭素数6ないし20のアリール基等が挙げられる。

25

上記の「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」における「複素環

基」とは、環系を構成する原子として酸素、硫黄、窒素の少なくとも1個のヘテロ原子を含有する複素環基を意味し、好ましくは芳香族複素環基であり、例えば、芳香族単環式複素環基、2環性または3環性の芳香族縮合複素環基等が挙げられる。その単環式複素環基の具体例としては、例えば、フリル、チエニル、ピロニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、キノリル等が挙げられる。また、その2環性または3環性の芳香族縮合複素環基の具体例としては、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリダジニル等が挙げられる。この中では、環系原子として酸素原子のみを含有する複素環基、例えば、フリル、ベンゾ〔b〕フリル、2H-ピラン-3-イル、イソベンゾフラン、2H-クロメン-3-イル、キサントニル、クロマニル、イソクロマニル、2H-フロ〔3,

2-b) ピラン、シクロペンタ [b] ピラン、2H-ベンゾピラニル等がより好ましい。

上記の「置換されていてもよい炭化水素基または複素環基」の置換基としては、
5 「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の置換基である「置換されていてもよい飽和または不飽和の脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよいアリール」および「置換されていてもよい複素環基」の置換基と同様のものが挙げられる。

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の好ましい具体例としては、下記
10 の特に好ましい具体例に加えて、例えば、イソペンテニル、2-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル、3-ヒドロキシ-2-フェニルプロピル、3-(2, 4-ジヒドロキシフェニルカルボニル) ブチル、2-メトキシ-3-メチル-ブチル、3-メトキシ-2-フェニルプロピル、2-(2-ブテニルオキシ)-3-メチル-ブチル、3-(2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロピル、3-(2, 4-ジメトキシフェニルカルボニル) ブチル、2-ヒドロキシ-ブチル、2-ヒドロ
15 キシ-3-メチル-ペンチル、2-メトキシ-ブチル、2-メトキシ-3-メチル-ペンチル等が挙げられる。

「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」の特に好ましい具体例としては、
20 例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、3-メチルブチル、4-メチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、テトラヒドロゲラニル、n-デシル、n-ペンタデシル、トリフルオロメチル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブ
25 テニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、ゲラニル、2-プロピニル (プロパルギル)、2-ブチニル等が挙げ

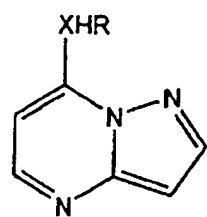
られる。

本明細書中、「記号(*)」とは不斉炭素の存在を示し、立体異性体であるR
体、S体またはその混合物のいずれかを示す。本発明の化合物には、各種の立体
5 異性体が存在し得るが、そのいずれもが本発明の化合物に含まれる。また、幾何
異性体が存在する場合には、シスまたはトランスのいずれであってもよい。

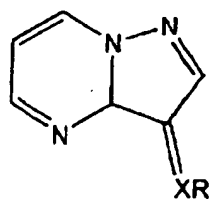
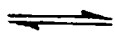
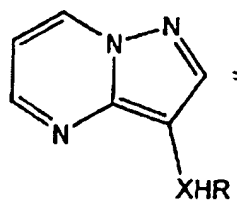
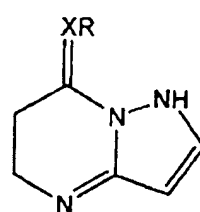
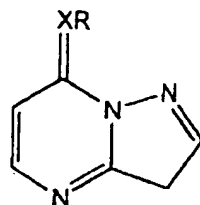
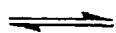
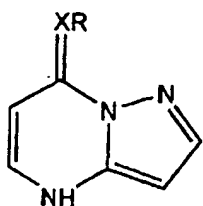
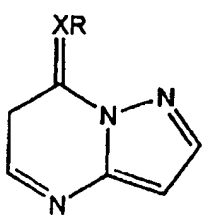
本明細書中、Hは水素、OHはヒドロキシ、Meはメチル、Etはエチル、i
-Prはイソプロピル、TBSは、tert-ブチルジメチルシリル、SEMは、
10 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルを示す。Bzlは、ベンジル、Meは、
メチル、Phはフェニル、MOMは、メトキシメチル、TMSはトリメチルシリ
ル、prenylは、プレニル基(すなわち、3-メチル-2-ブテニル基)、
prenyloxyはプレニルオキシ、「OC₆H₁₁-c」は、シクロヘキシル
オキシ、「OC₆H₁₁-n」は、直鎖のヘキシルオキシ、Tsは、p-トルエン
15 スルホニル、TBDPSは、tert-ブチルジフェニルシリル、Bu^tは、t
ert-ブチル、ⁱPrは、イソプロピル、picolyloxyは、ピコリル
オキシを示す。また、「()₂」は、二置換であることを示す。(置換)アル
キル、(置換)アリールなどにおける(置換)は、その官能基が置換されている
ものと非置換のものの両方を示すために使用される。

20

本発明の置換基に α 水素を有する化合物は、以下のような互変異性体を有する。



XはOまたはNであり、
XがOのとき、Rは存在せず、
XがNのとき、Rは任意の置換基である。



これらの互変異性体も本発明に含まれる。

本発明化合物（I a）は好ましくは化合物（I）であり、より好ましくは化合物（I-1）である。化合物（I a）において、R_{1a}は好ましくは置換されていてもよいカルバモイルであり、より好ましくは-CONR₁R₂である。R_{2a}は好ましくは水素である。

化合物（I a）において、R_{1a}、R_{2a}、R₃～R₅が、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成する場合、該環は、前記の置換されていてもよい複素環や、置換されていてもよい炭化水素環を包含し、5～7員環が好ましい。

本発明の1つの実施形態は、上記式（I）で示した場合、R₁が水素であり；R₂が置換されてもよいアリールであり；R₃が水素または置換されてもよいアミノであり；R₄が水素であり；R₅が置換されてもよいアリールである、化合物である。

本発明の好ましい実施形態は、上記式（I）で示した場合、R₁が水素であり；R₂が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノおよびフェニルからなる群から選択される1または2以上の置換基で置換されていてもよいアリールであり；R₃が水素または置換されていてもよいアミノであり；R₄が水素であり；R₅が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルオキシ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されていてもよいア

リールである、化合物である。

本発明のさらに好ましい実施形態は、上記式 (I) で示した場合、 R_1 が水素であり； R_2 が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノおよびフェニルからなる群から選択される 1 または 2 以上の置換基で置換されたフェニルであり； R_3 が水素または置換されていてもよいアミノであり； R_4 が水素であり； R_5 が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されたフェニルである、化合物である。

上記実施形態において、 R_2 は好ましくは、置換されていてもよい複素環基で置換されたフェニル、より好ましくは置換されていてもよい 5～7 員 N 原子含有非芳香族複素環基（例：ピペラジノ、ピペリジノ、ピロリジノ）で置換されたフェニルである。この場合、「置換されていてもよい」の置換基は、複素環上および／またはフェニル上の任意の位置に存在し得る。 R_3 における置換されていてもよいアミノにおける置換基は、好ましくはヘテロ原子が介在してもよい低級アルキレン（例： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ）、モノまたはジ低級アルキル、置換されていてもよいフェニル（置換基：ハロゲン等）等である。

本発明のなおさらに好ましい実施形態は、上記式 (I) で示した場合、 R_1 が水素であり； R_2 が置換されていてもよい 2-、3-および 4-ピペラジノフェ

ニル、置換されていてもよい2-、3-、および4-ピロリジノフェニルならびに置換されていてもよい2-、3-および4-ピペリジノフェニルからなる群から選択され； R_3 が水素であり； R_4 が水素であり； R_5 が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルオキシ、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される置換基で置換されたフェニルである、化合物である。

10

本発明の目的化合物の「塩」としては、製薬上許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ塩とのなどが挙げられる。無機塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸、過塩素酸、ヨウ化水素酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

20

25

本発明の化合物が1またはそれ以上のキラル中心を有する場合は、光学活性体として存在し得る。同様に、該化合物がアルケニルまたはアルケニレンを含む場合は、シスおよびトランス異性体の可能性が存在する。R-およびS-異性体、

5 シスおよびトランス異性体の混合物やラセミ混合物を含むR-およびS-異性体の混合物は、本発明の範囲に包含される。不斉炭素原子はアルキル基のような、置換基にも存在し得る。このような異性体はすべて、それらの混合物と同様に本発明に包含される。特定の立体異性体が所望である場合は、あらかじめ分割した不斉中心を有する出発物質を、立体特異的反応に付する当業者には公知の方法により製造するか、または立体異性体の混合物を製造してから公知の方法により分

10 割する方法により製造する。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有するNAD(P)H オキシダーゼ阻害活性を有する化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは

15 生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な化合物となる化合物である。該化合物の誘導体は、酸誘導体または塩基誘導体の両者において活性を有するが、酸誘導体が哺乳類生物における溶解性、組織結合性、放出制御において有利である (Bungard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。例えば、

20 もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミドのような酸性誘導体を含むプロドラッグは当業者にはよく知られている。該化合物が有している酸性基から誘導される単純な脂肪族のまたは芳香族のエステルは好ましいプロドラッグである。さらに好ましくは、酸性基の

25 C1-C6アルキルエステル (例えば、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエ

ステル、tert-ブチルエステル)、モルホリノエチルエステル、およびN,
N-ジエチルグリコールアミドエステルである。メチルエステルであるプロドラ
ッグは、例えば、一般式(Ia)で表わされる化合物のナトリウム塩とヨウ化メ
チル(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, W
5 i s c o n s i n U S A ; 製品番号No. 28, 956-6として入手可能)
を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中) ことにより製造することがで
きる。エチルエステルであるプロドラッグは、例えば、一般式(Ia)で表わさ
れる化合物のナトリウム塩とヨウ化エチル(Aldrich Chemical
Co., Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No.
10 I-778-0として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒
中) ことにより製造することができる。N, N-ジエチルグリコールアミドエス
テルであるプロドラッグは、一般式(Ia)で表わされる化合物のナトリウム塩
と2-クロロ-N, N-ジエチルアセトアミド(Aldrich Chemi
c a l C o . , M i l w a u k e e , W i s c o n s i n U S A ; 製品番号N
15 o. 25, 099-6として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等
の溶媒中) ことにより製造することができる。モルホリノエチルエステルである
プロドラッグは、一般式(Ia)で表わされる化合物のナトリウム塩と4-(2
-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(Aldrich Chemical Co.,
Milwaukee, Wisconsin USA; 製品番号No. C4, 2
20 20-3として入手可能)を反応させる(ジメチルホルムアミド等の溶媒中) こ
とにより製造することができる。場合によっては、(アシルオキシ) アルキルエ
ステルまたは(アルコキシカルボニル) オキシ) アルキルエステルのような二
重エステル型プロドラッグを製造することもできる。

25 本明細書中、「製薬上許容される」なる用語は、製剤中の他の成分と適合し、
受容者にとって有害ではないことを意味する。

本発明の目的化合物の「溶媒和物」としては、水和物やアルコール和物が例示され、水和物が好ましく、また、含水塩も含まれ、具体的には、一水和物、二水和物、六水和物等が挙げられる。

5

組成物としては、医薬組成物（医薬部外品を含む）、動物薬（畜産薬、獣医薬、水産薬等）組成物等が挙げられる。すなわち、人や動物におけるNAD（P）H阻害剤として、または、NAD（P）Hに関連する疾患を診断する診断薬としても有用である。

10

本発明の組成物を用いて処置され得る疾患には、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患（例えば、冠動脈疾患）、脳循環障害（例えば、脳浮腫、脳梗塞）、動脈硬化症（例えば、アテローム性動脈硬化症）、糖尿病合併症、高血圧症、増殖関連疾患等が挙げられる。

15

以下に本発明の医薬組成物の一般的な調製法を示す。

20

本発明の化合物は、薬理学的に許容された担体と配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、座剤等の固形製剤、またはシロップ剤、注射剤、懸濁剤、溶液剤、スプレー剤等の液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。薬理学的に許容される担体としては、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、崩壊阻害剤、吸収促進剤、吸着剤、保湿剤、溶解補助剤、安定化剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じ、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の製剤添加物を用いることができる。又、本発明の組成物には本発明以外のNAD（P）H阻害を有する物質を配合することも可能である。非経口の投与経路と

25

しては、静脈内注射、筋肉内注射、経鼻、直腸、腔および経皮等が挙げられる。

固形製剤における賦形剤としては、例えば、グルコース、ラクトース、スクロース、D-マンニトール、結晶セルロース、デンプン、炭酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、カオリンおよび尿素等が挙げられる。

固形製剤における滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ホウ酸末、コロイド状ケイ酸、タルクおよびポリエチレングリコール等が挙げられる。

10

固形製剤における結合剤としては、例えば、水、エタノール、プロパノール、白糖、D-マンニトール、結晶セルロース、デキストリン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン溶液、ゼラチン溶液、ポリビニルピロリドン、リン酸カルシウム、リン酸カリウム、およびシェラック等が挙げられる。

15

固形製剤における崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カンテン末、ラミナラン末、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、アルギン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプン、ステアリン酸モノグリセリド、ラクトースおよび繊維素グリコール酸カルシウム等が挙げられる。

20

固形製剤における崩壊阻害剤の好適な例としては、水素添加油、白糖、ステアリン、カカオ脂および硬化油等が挙げられる。

25

固形製剤における吸収促進剤としては、例えば、第4級アンモニウム塩基類およびラウリル硫酸ナトリウム等が挙げられる。

- 5 固形製剤における吸着剤としては、例えば、デンプン、ラクトース、カオリン、ベントナイトおよびコロイド状ケイ酸等が挙げられる。

固形製剤における保湿剤としては、例えば、グリセリン、デンプン等が挙げられる。

10

固形製剤における溶解補助剤としては、例えば、アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸等が挙げられる。

15

固形製剤における安定化剤としては、例えば、ヒト血清アルブミン、ラクトース等が挙げられる。

20

固形製剤として錠剤、丸剤等を調製する際には、必要により胃溶性または腸溶性物質（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）のフィルムで被覆していてもよい。錠剤には、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。座剤の形態に成形する際には、上記に列挙した添加物以外に、例えば、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、半合成グリセライド等を添加することができる。

25

液状製剤における溶剤の好適な例としては、注射用水、アルコール、プロピレ

ングリコール、マクロゴール、ゴマ油およびトウモロコシ油等が挙げられる。

5 液状製剤における溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウムおよびクエン酸ナトリウム等が挙げられる。

10 液状製剤における懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

15

液状製剤における等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

20

液状製剤における緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩およびクエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

25

液状製剤における無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウムおよび塩酸プロカイン等が挙げられる。

液状製剤における防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、2-フェニルエチルアルコール、デヒ

ドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

液状製剤における抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロールおよびシステイン等が挙げられる。

5

注射剤として調製する際には、液剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましい。通常、これらは、バクテリア保留フィルター等を用いるろ過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化する。さらにこれらの処理後、凍結乾燥等の方法により固形物とし、使用直前に無菌水または無菌の注射用希釈剤
10 (塩酸リドカイン水溶液、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノールまたはこれらの混合溶液等) を添加してもよい。

さらに、必要ならば、医薬組成物は、着色料、保存剤、香料、矯味矯臭剤、甘味料等、ならびに他の薬剤を含んでもよい。

15

本明細書中、「投与する」とは、本発明の化合物またはそれを含む医薬組成物を、単独で、または他の治療剤と組み合わせて投与することを意味する。組み合わせは、例えば、混合物として同時に、別々であるが同時にもしくは並行して；または逐次的にかのいずれかで投与され得る。これは、組み合わせされた薬剤が、
20 治療混合物としてともに投与される提示を含み、そして組み合わせた薬剤が、別々であるが同時に（例えば、同じ個体へ別々の静脈ラインを通じての場合）投与される手順もまた含む。「組み合わせ」投与は、第1に与えられ、続いて第2に与えられる化合物または薬剤のうちの1つを別々に投与することをさらに含む。

25

本明細書中、「NAD(P)Hに関連する疾患の兆候が見られる前にNAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤を投与する」とは、例えば、上述したようなNAD(P)

Hに関連する疾患の状態または兆候が医師の診断により確認されるか、または各患者が自覚する時点よりも前に、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤を上記のように投与することを意味する。

5 本明細書中、「高血圧」とは、加速性高血圧、副腎性高血圧、良性高血圧、境界型高血圧、本態性高血圧、ゴールドブラッド高血圧、特発性高血圧、動揺性高血圧、悪性高血圧、蒼白性高血圧、門脈圧亢進、分娩後高血圧、原発性高血圧、肺高血圧、腎性高血圧、腎血管性高血圧、二次性高血圧、もしくは全身性静脈性高血圧、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

10

 本明細書中、「糖尿病性合併症」とは、糖尿病性腎症、糖尿病性ニューロパシー、もしくは糖尿病性網膜症、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

15

 本明細書中、「動脈硬化」とは、冠動脈硬化、肥厚性動脈硬化、高血圧性動脈硬化、動脈中膜硬化、メンケベルク動脈硬化、結節性動脈硬化、閉塞性動脈硬化、末梢性動脈硬化、もしくは老年性動脈硬化、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

20

 本明細書中、「冠動脈疾患」とは、狭心症、冠動脈瘤、冠動脈硬化、冠動脈血栓症、冠動脈血管痙攣、心筋梗塞、もしくは心筋気絶、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療

25

上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「脳卒中」とは、高血圧性脳内出血、脳梗塞、一過性虚血発作、もしくはクモ膜下出血、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「虚血性疾患」とは、心筋梗塞、もしくは発作、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「神経変性障害」とは、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性、脳腫瘍、もしくは以前に関連した疾患、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「肺循環障害」とは、肺動脈血栓、塞栓症、肺水腫、肺高血圧症、もしくは慢性肺性心、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「腎炎」とは、免疫複合体性糸球体腎炎、糸球体腎炎、免疫関連糸球体腎炎 (例えば、増殖性糸球体腎炎)、慢性糸球体腎炎、もしくは増殖性糸球体腎炎、またはNAD (P) Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式 (I a) で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要

とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「関節炎」とは、急性リウマチ性関節炎、慢性関節リウマチ、クラミジア関節炎、慢性吸収性関節炎、乳び関節炎、腸疾患に基づく関節炎、フィ
5 ラリア性関節炎、淋病性関節炎、通風性関節炎、血友病性関節炎、肥厚性関節炎、
若年性関節炎、若年性慢性関節炎、ライム関節炎、新生子ウマの関節炎、結節性
関節炎、アルカプトン尿性関節炎、乾癬性関節炎、もしくは化膿性関節炎、また
はNAD(P)Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式(I a)で表わ
される化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾
10 患をいう。

本明細書中、「炎症性疾患」とは、炎症性腸疾患、敗血症、敗血症ショック、
成人呼吸窮迫症候群、脾臓炎、トラウマにより引き起こされるショック、気管支
喘息、アレルギー性鼻炎、関節リウマチ、慢性関節リウマチ、動脈硬化症、脳内
15 出血、脳梗塞、心不全、心筋梗塞症、乾癬、嚢胞性繊維症、脳卒中、急性気管支
炎、慢性気管支炎、急性細気管支炎、慢性細気管支炎、変形性関節症、痛風、脊
髄炎、強直性脊椎炎、ロイター症候群、乾癬関節症、脊椎炎、年少者関節症また
は年少者強直性脊椎炎、反応性関節症、感染性関節炎または感染後の関節炎、淋
菌性関節炎、結核性関節症、ウイルス性関節炎、菌による関節炎、梅毒性関節炎、
20 ライム病、「脈管炎症候群」により引き起こされる関節炎、結節性多発動脈炎、
過敏症脈管炎、L u e g e n e c肉芽腫症、多発性筋痛リウマチ、関節細胞リウ
マチ、カルシウム結晶沈殿関節症、偽通風、非関節性リウマチ、滑液嚢炎、腱滑
膜炎、上顎炎(テニス肘)、手根管症候群、繰り返し使用による障害(タイピン
グ)、関節炎の混合形態、神経障害性関節症疾患、出血性関節症、血管性紫斑病、
25 肥厚性骨関節症、多中心性網組織球症、特定の疾患により引き起こされる関節炎、
血色素沈着症、鎌状赤血球病および他のヘモグロビン異常症、高リポ蛋白血症、

低 γ -グロブリン血症、上皮小体機能亢進症、末端肥大症、家族性地中海熱、Behat病、全身性自己免疫疾患紅はん性、もしくは再発性多発性軟骨炎のような疾患、またはNAD(P)Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式(Ia)で表わされる化合物の治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

本明細書中、「癌」とは、癌腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨原性肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮腫、骨膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌腫、
10 脾臓癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、気管支原生癌、腎細胞癌、肝細胞癌腫、胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胎生期癌、ウィルムス腫瘍、頸部癌、精巣腫瘍、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、もしくは上皮癌）、またはNAD(P)Hオキシダーゼを阻害するのに十分な量の一般式(Ia)で表わされる化合物の
15 治療上有効な量を哺乳動物に投与することが必要とされる関連疾患をいう。

様々な送達系が公知であり、そして本発明の化合物を投与するために用いられ得る（例えば、リポソーム、微粒子、マイクロカプセルなど）。導入方法としては、皮内、筋内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、および経口経路が挙げられるがそれらに限定されない。化合物または組成物は、任意の好都合な経路により（例えば、注入またはボラス注射により、上皮または粘膜内層（例えば、
20 口腔粘膜、直腸粘膜および腸粘膜など）を通しての吸収により）投与され得、そして他の生物学的に活性な薬剤と一緒に投与され得る。投与は、全身的または局所的であり得る。さらに、本発明の薬学的化合物または組成物を、任意の適切な
25 経路（脳室内注射および髄腔内注射を包含し；脳室内注射は、例えば、Ommayaリザーバのようなリザーバに取り付けられた脳室内カテーテルにより容易に

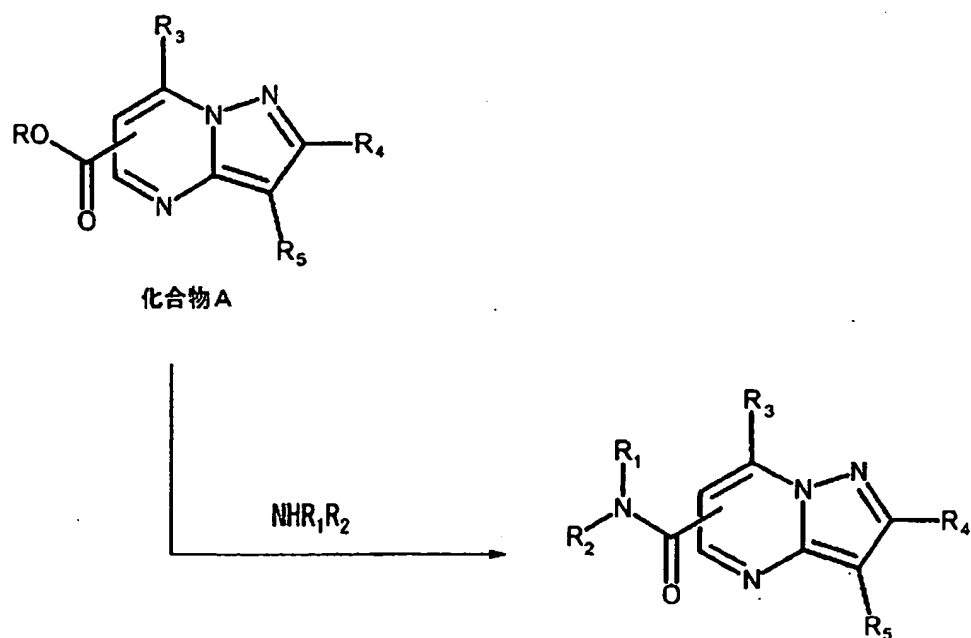
され得る)により中枢神経系に導入することが望まれ得る。例えば、吸入器または噴霧器の使用、およびエアロゾル化剤を用いた処方により、肺投与もまた使用され得る。

- 5 本発明の化合物の投与量は、被験体の年齢、体重、症状または投与方法などにより異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり、経口投与の場合、0.01mg~10gであり、好ましくは、0.1mg~1g、1mg~100mg、0.1mg~10mgなどであり得る。非経口投与の場合、0.01mg~1gであり、好ましくは、0.01mg~100mg、0.1mg~100mg、1
10 mg~100mg、0.1mg~10mgなどであり得る。

(発明を実施するための最良の形態)

- 本発明で用いられる化合物、もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、それ自体公知の方法により容易に製造することができる。該方法の具体例として、例
15 えば以下の製造方法またはそれに準じる方法が挙げられる。化合物(Ia)の製法として、化合物(I)の製法を例示する。

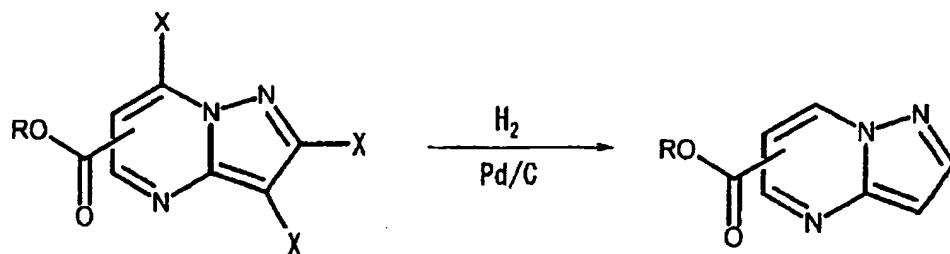
式(I)に含まれる本発明の化合物は、以下の化合物Aと、任意の適切なアミンから合成され得る：



当該反応は、当業者に周知のアミド化反応の条件に準じて行えばよい。

化合物Aの置換基R₃～R₅は、好ましくはハロゲン置換基等から誘導され得る。

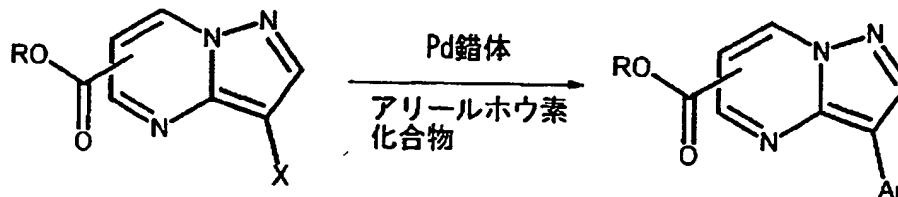
例えば、ハロゲン置換基を水素原子に置換するには、例えば、以下の反応式(I)



5

に示されるように、Pd/CおよびH₂等の反応条件でおこなえばよい。

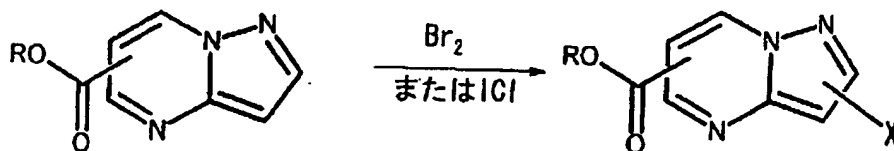
ハロゲン置換基をアリールに置換するには、例えば、以下の反応式(II)



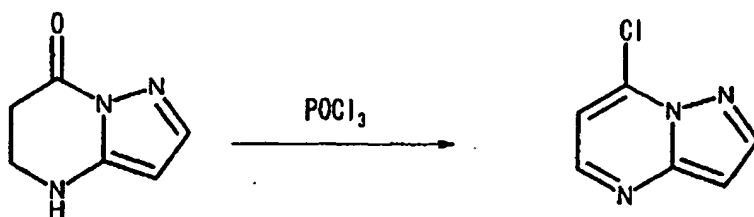
に示されるように、Pd錯体およびアリールボウ酸化合物を用いて、いわゆるSuzuki反応に準じておこなえばよい。

- 5 また例えば、化合物番号A-253のようなアルキニル基を導入する場合には、Pd錯体およびアセチレン化合物を用いて、いわゆるSonogashira反応に準じておこなえばよい。

- 10 芳香族環上にハロゲンを置換する方法もまた、周知である。例えば、臭素または一塩化ヨウ素などにより、芳香族環上の水素原子は容易にハロゲン化され得る。

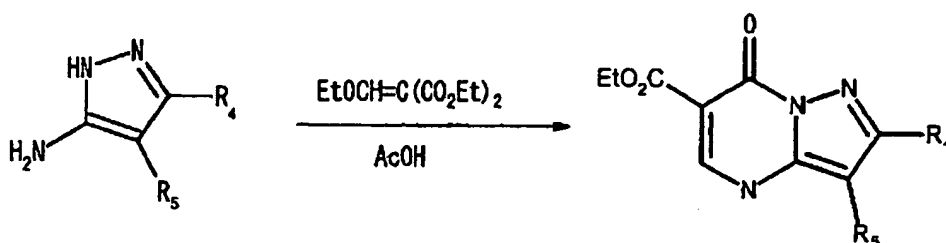


環骨格上のケトンをも、ハロゲン化する方法も当業者に周知の方法に準じて行えばよい。



本発明の式 (I) の化合物のピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環骨格を合成
 する方法は、公知である。例えば、Novinson, T. ; Robins, R.
 K. ; Matthews, T. R., J. Med. Chem. 1977, 20 (2),
 298-299、および Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 2
 25, Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 227を参照のこと。

以下の反応式 (IV)



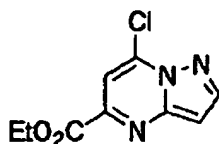
10 に示されるように、ピラゾール環とエトキシメチレンマロネートとの反応、さら
 に、生じたケトンのハロゲン化により、ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン環骨
 格を合成することもできる。

15 以上のように、本発明について、その詳細を種々の形態で記載したが、本明細
 書における具体的な実施形態および実施例は、単なる例示であって、本発明の範
 囲は、例示される特定の実施形態または実施例には決して限定されないことが理
 解される。

実施例

(実施例 1)

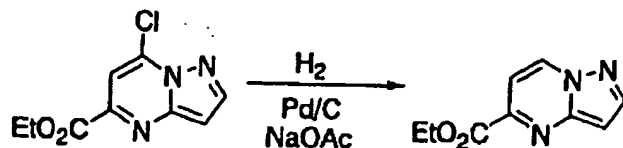
- 5 (7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエス
 テルの合成)



- Novinson, T. ; Robins, R. K. ; Matthews, T.
 R. , J. Med. Chem. 1977, 20 (2), 298-299に従い合
 10 成した。

(実施例 2)

- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)

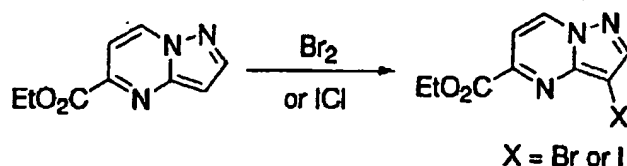


- 15 7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエス
 テル (15.0 g)、酢酸ナトリウム (6.54 g)、10%パラジウム炭素 (6
 65 mg) の酢酸エチル-エタノール (1-1, 50 mL) 懸濁液を水素雰囲気
 下攪拌した。反応終了後、反応液をろ過、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶

かし、水、重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。黄色残渣をエタノールより再結晶し、淡黄色針状晶（9.9 g, 78%）を得た。
mp : 114 – 115℃。

5 (実施例3)

(3-プロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルおよび3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



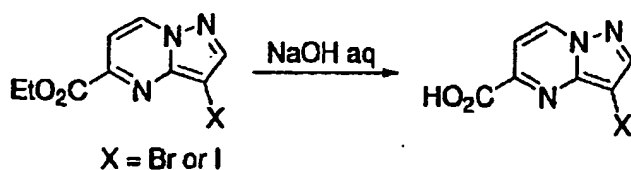
- 10 ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（6.0 g）のクロロホルム（60 mL）溶液に、氷冷下、臭素（1.61 mL）のクロロホルム（3 mL）溶液を滴下した。同温15分間攪拌後、水（100 mL）を加え、重曹で中和した。反応混合液をクロロホルムで抽出し、抽出層を食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結
15 晶し、黄色柱状晶（8.03 g, 95%）を得た。Mp : 113 – 114℃。

- 20 ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル（1.53 g）、五酸化二ヨウ素（23 mg）のクロロホルム（15 mL）溶液に、40℃下、一塩化ヨウ素（0.70 mL）を滴下した。生じる反応懸濁液を同温30分間攪拌後、クロロホルムで希釈し、重曹水で中和した。クロロホルムで抽出し、抽出層を重曹水、食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、黄色針状晶（2.13 g, 98%）を得

た。mp : 145 – 146℃。

(実施例4)

(3-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸および3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸の合成)

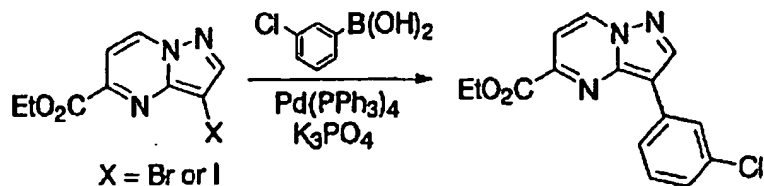


3-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (3.00 g) のメタノール (200 mL) 溶液に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL) を加え、生じる懸濁液を室温下30分間攪拌後、氷冷下、2規定塩酸 (22 mL) にて中和した。メタノールを減圧留去して得られた析出物を濾取し、水洗、乾燥後、黄色固体 (2.60 g, 97%) を得た。Mp : 約200℃ (昇華)。

3-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (2.10 g) より同様にして黄色固体 (1.82 g, 95%) を得た。mp : 約215℃ (約200℃にて昇華)。

(実施例5)

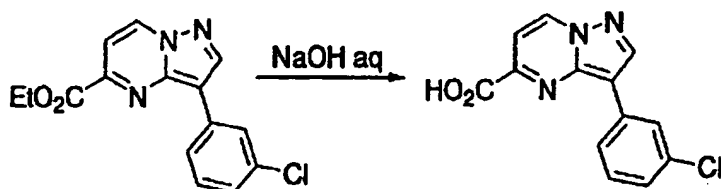
(3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



3-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (18.00 g)、3-クロロフェニルほう酸 (12.50 g)、りん酸カリウム (31.12 g)、ジオキサン 200 ml の混合液を窒素気流下で攪拌して
 5 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.50 g)、を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後、水 150 ml に注ぎ込み、トルエン 300 ml で抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-トルエン=8:2) で精製して、3-(3-クロロフェニル)ピラゾ
 10 ロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル (18.05 g、89%) を褐色柱状晶で得た。mp: 126-129℃。

(実施例 6)

15 (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸の合成)

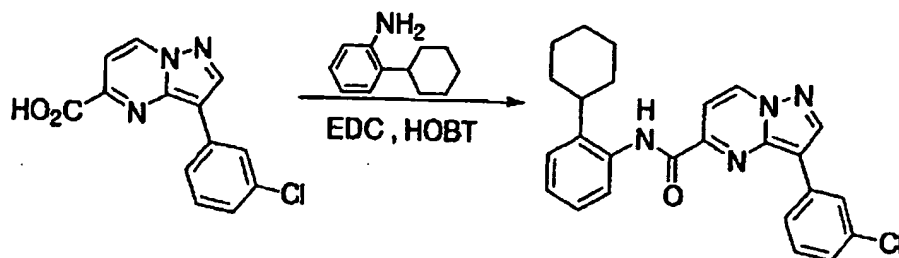


3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボ

ン酸エチルエステル (18.00 g)、メタノール 120 ml、テトラヒドロフ
 ラン 120 ml の混合液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 60 ml を加え、室
 温で 2 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸 60 ml を滴下し、析出する結晶を濾
 取し、3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カ
 5 ルボン酸 (14.02 g、86%) を黄色針状晶で得た。

(実施例 7)

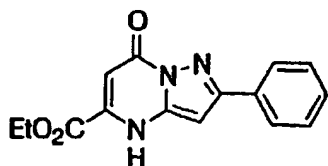
(N-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,
 5-a]ピリミジン-5-アミドの合成)



3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン
 酸 (0.08 g)、2-シクロヘキシルアニリン (0.06 g)、N,N-ジメ
 チルホルムアミド 2 ml 混合液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾル (0.05
 g)、塩酸 1-エチル-3-((3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (0.
 15 07 g)、を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 20 ml を注ぎ込み、酢
 酸エチル 80 ml で抽出した。抽出液を飽和食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで
 乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
 キサン-酢酸エチル=1:1) で精製した後、酢酸エチルで再結して、N-2-
 シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1,5-a]
 20 ピリミジン-5-アミド (0.08 g、64%) を黄色針状晶で得た。mp: 1
 60.2-161.4℃。

(実施例 8)

(7-オキソ-2-フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)



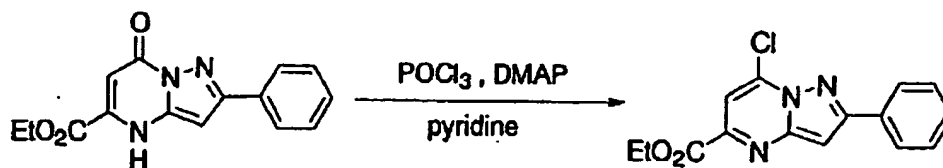
5

Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 225, Ann. Chim. (Rome), 1970, 60, 227を参考に合成した。mp: 256-257℃。

10

(実施例 9)

(2-フェニル-7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成)

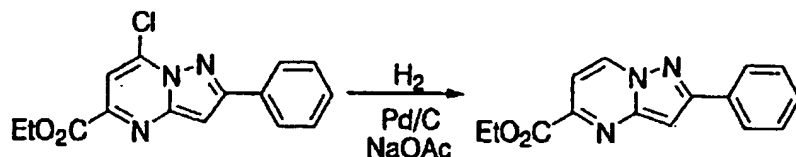


15

7-オキソ-2-フェニル-4, 7-ジヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルより7-クロロピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法を参考に合成した。mp: 135-137℃。

(実施例 10)

(2-フェニル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチル
 エステルの合成)



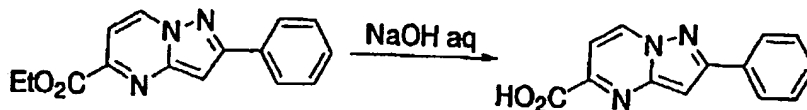
5

2-フェニル-7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン
 酸エチルエステルより、前述したピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カル
 ボン酸エチルエステルの合成法に従い合成した。mp : 180-181℃。

10

(実施例 11)

(2-フェニル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸の合成)

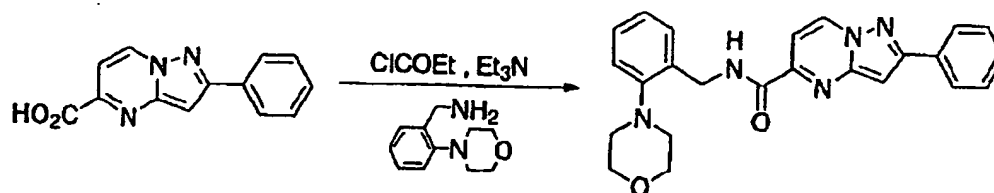


2-フェニル-ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエ
 ステルより、前述した3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリ
 ミジン-5-カルボン酸の合成法に従い合成した。

15

(実施例 12)

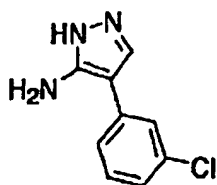
(N-(2-モルホリノフェニル)メチル 2-フェニルピラゾロ[1, 5-a]
 a]ピリミジン-5-アミドの合成)



2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-カルボン酸 (120 mg)、トリエチルアミン (0.091 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-40℃でクロロ炭酸エチル (0.053 ml) を加えた。更に、2-
 5 モルホリノベンジルアミン (115 mg) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液
 を加えた後、-20℃まで昇温させた。反応溶液を減圧留去した後水を加え、ク
 ロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去
 した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した後、アセトン-
 ジイソプロピルエーテルより再結晶化し、N-(2-モルホリノフェニル) メチ
 10 ル 2-フェニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-アミド (142 mg、
 69%) を得た。mp: 190-192℃。

(実施例 13)

(2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ピラゾール)

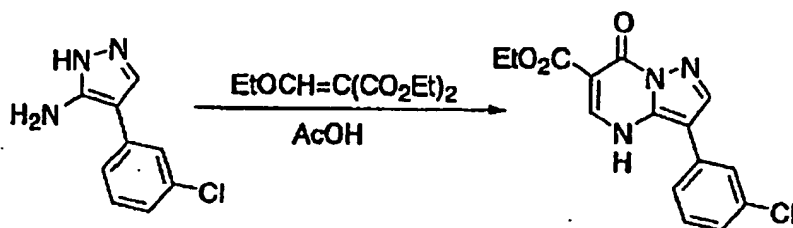


15

J. Heterocyclic Chem., 1995, 32, 291. に従
 い合成した。

(実施例 14)

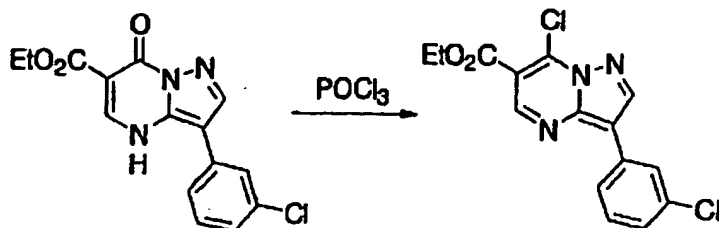
(7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)



- 5 2-アミノ-4-(3-クロロフェニル)ピラゾール (5.73 g) の酢酸 (5
7 ml) にジエチルエトキシメチレンマロネート (6.58 ml) を加え、5時
間加熱還流した。酢酸を減圧留去した後、酢酸エチル (30 ml) を加え、15
分間加熱還流した。反応液を冷却後析出物を濾取し、7-オキソ-3-(3-ク
ロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カ
10 ルボン酸エチルエステル (7.15 g, 76%) を得た。

(実施例 15)

(3-(3-クロロフェニル)-7-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)



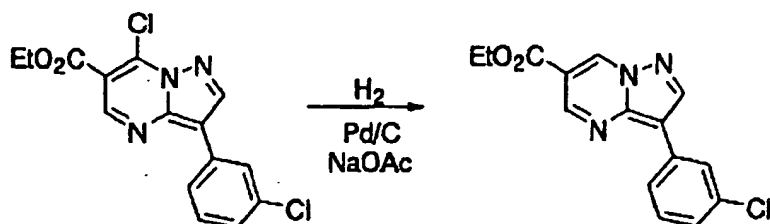
15

7-オキソ-3-(3-クロロフェニル)-4,7-ジヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより、7-クロロピラゾロ

[1, 5-a] ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法を参考に合成した。mp : 140-141℃。

(実施例 16)

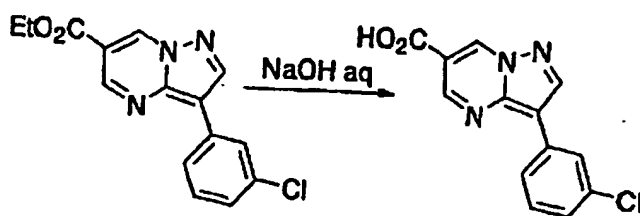
- 5 (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルの合成)



- 3-(3-クロロフェニル)-7-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステルより前述したピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルの合成法に従い合成した。mp : 134.5-135.5℃。

(実施例 17)

- 15 (3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボン酸の合成)

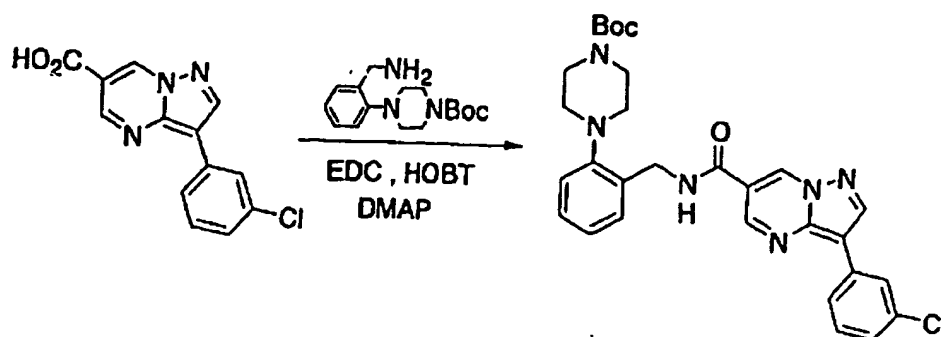


3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボ

ン酸エチルエステルより前述した3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-カルボン酸の合成法に従い合成した。mp: 272-275℃(分解)。

5 (実施例18)

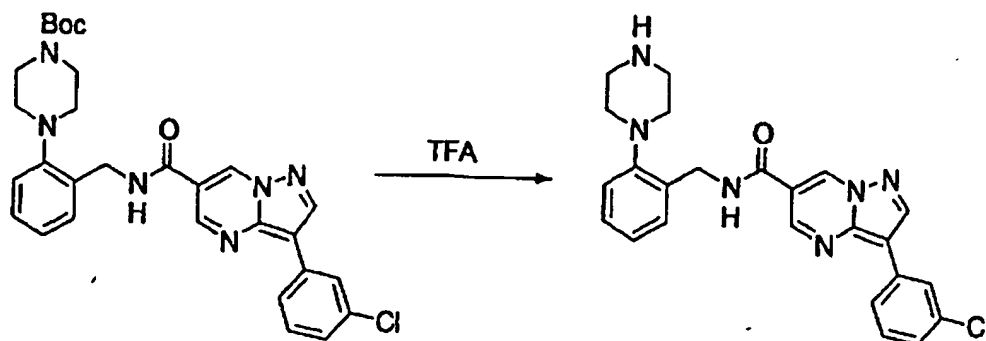
(N-{2-(4-t-ブトキシカルボニルピペラジノ)フェニル}メチル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-アミドの合成)



10 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルボン酸より、前述したN-2-シクロヘキシルフェニル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-5-アミドの合成法に従い合成した。mp: 201-202℃(分解)。

15 (実施例19)

(N-(2-ピペラジノフェニル)メチル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-アミドの合成)



N-〔2-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジノ)フェニル〕メチル 3-
 (3-クロロフェニル)ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-6-アミド (3
 00 mg)、トリフルオロ酢酸 (0.42 ml) のクロロホルム (6 ml) 溶液
 を 6 時間加熱還流した。反応液を冷却し、氷、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3
 ml) を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥
 した後、溶媒を減圧留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーで精製
 した後、テトラヒドロフラン-ジイソプロピルエーテルより再結晶化し、N-(2-
 ピペラジノフェニル)メチル 3-(3-クロロフェニル)ピラゾロ〔1, 5-
 a〕ピリミジン-6-アミド (220 mg、90%) を得た。mp: 185-
 188℃。

これらの合成方法は、ここに具体的に示された化合物の類似体においても、同
 様な方法により適用可能である。

(実施例 20)

(種々の合成実施例)

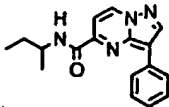
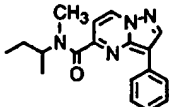
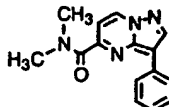
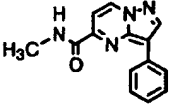
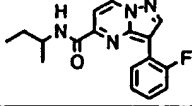
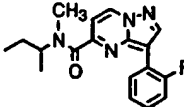
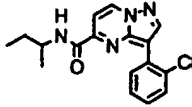
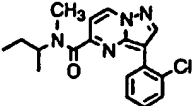
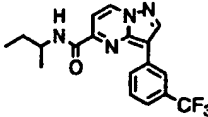
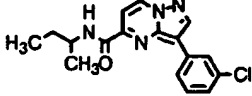
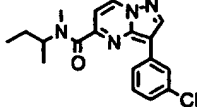
上記実施例に記載の手法に従って、本発明の化合物をさらに合成した。合成し
 た化合物のうちいくつかについて、融点および¹H-NMRを測定した。NMR

は、以下の条件を用いて行った：

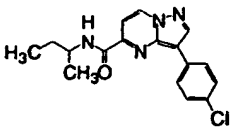
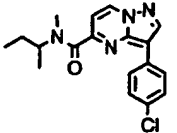
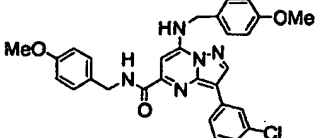
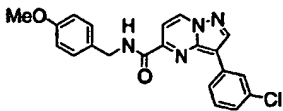
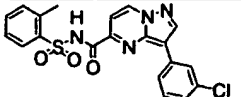
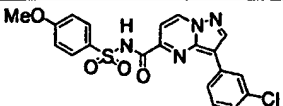
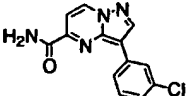
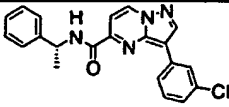
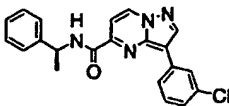
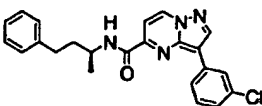
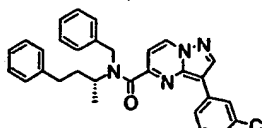
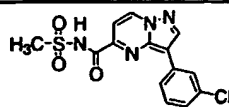
¹H-NMR値は、重ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆)、重クロロホルムCDCl₃)、重ピリジン (pyridin-d₅) 溶媒中テトラメチルシラン
5 を内部標準として測定した。δ値は、ppmで、結合定数(J)はHzで表記した。データ中、sは一重線、dは二重線、tは三重線、qは四重線、quintは五重線、sextは六重線、mは多重線、brは、幅広線を意味する。

ここで合成した化合物の構造は、以下の表1および2に示されるとおりである。
10 各化合物について、測定されたものについて、融点およびNMRの結果を示す。

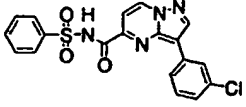
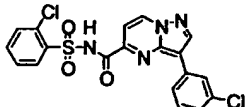
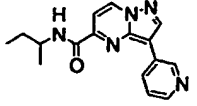
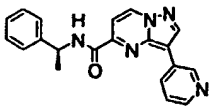
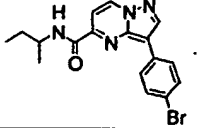
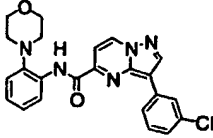
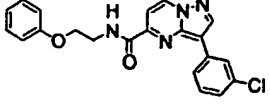
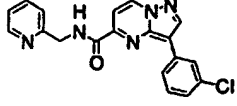
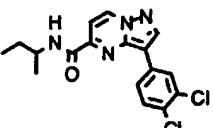
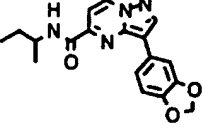
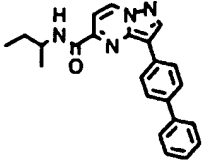
(表1)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-1	—	—
	A-2	—	—
	A-3	—	—
	A-4	—	—
	A-5	—	—
	A-6	—	—
	A-7	—	—
	A-8	—	—
	A-9	—	—
	A-10	—	—
	A-11	—	—

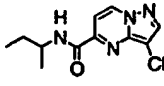
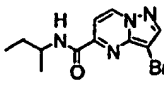
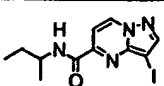
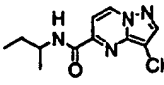
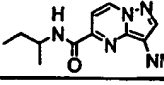
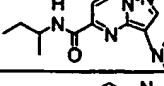
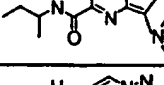
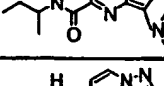
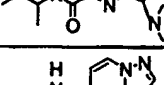
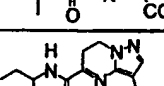
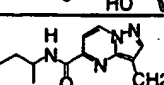
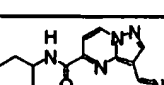
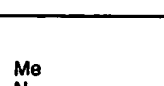
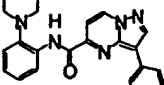
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-12	—	—
	A-13	—	—
	A-14	—	—
	A-15	—	—
	A-16	—	—
	A-17	—	—
	A-18	—	—
	A-19	—	—
	A-20	—	—
	A-21	—	—
	A-22	—	—
	A-23	—	—

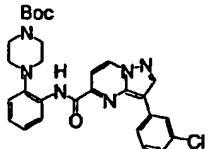
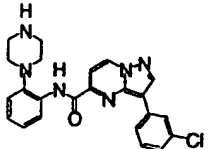
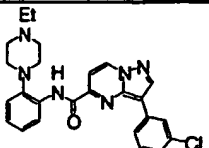
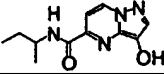
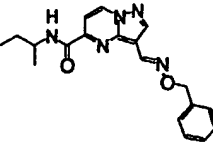
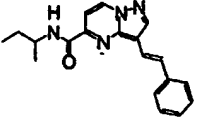
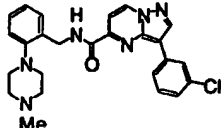
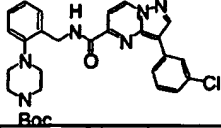
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-24	—	—
	A-25	—	—
	A-26	—	—
	A-27	—	—
	A-28	—	—
	A-29	—	191-192
	A-30	—	—
	A-31	—	—
	A-32	—	—
	A-33	—	—
	A-34	—	—

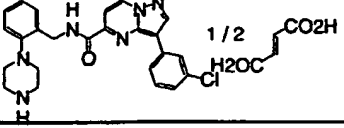
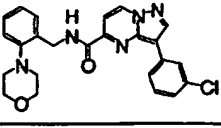
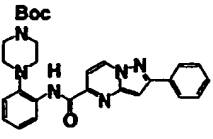
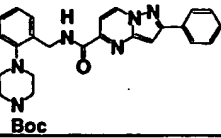
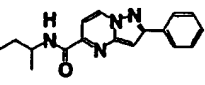
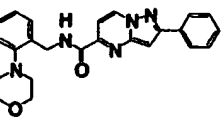
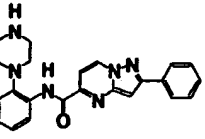
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-35	—	—
	A-36	—	—
	A-37	—	—
	A-38	—	—
	A-39	—	—
	A-40	—	—
	A-41	—	—
	A-42	—	—
	A-43	—	—
	A-44	—	—
	A-45	—	—
	A-46	—	—
	A-47	—	—
	A-48	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.86(3H, s), 2.34(4H, br), 2.91(4H, t, J=4.8Hz), 7.16– 7.33(4H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.89(2H, d, J=7.2Hz), 7.96(1H, m), 8.44(1H, d, J=7.5Hz), 8.50(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.54(1H, br.s).	165–166

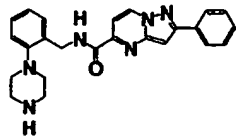
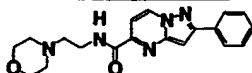
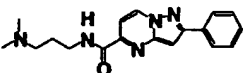
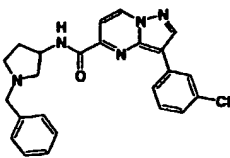
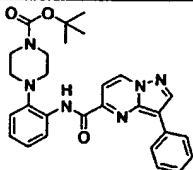
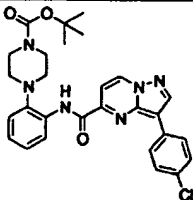
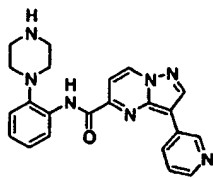
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点 (°C)
	A-49	—	203-205
	A-50	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.80-2.90(8H, m), 7.13-7.28(3H, m), 7.34(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.42-7.49(1H, m), 7.90-7.96(2H, m), 8.48(1H, s), 8.47-8.52(1H, m), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.52-10.59(1H, br).	194-196
	A-51	—	147-149
	A-52	—	—
	A-53	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 1.66(2H, m), 4.12(1H, m), 5.36(2H, s), 7.33-7.47(5H, m), 7.63(1H, d, J=8.1Hz), 7.84(1H, d, J=7.2Hz), 7.92(1H, s), 8.82(1H, d, J=6.9Hz), 8.98(1H, s).	—
	A-54	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.03(3H, t, J=7.2Hz), 1.34(3H, d, J=6.6Hz), 1.69(2H, m), 4.15(1H, m), 7.26-7.71(6H, m), 7.73(1H, d, J=6.9Hz), 8.41(1H, s), 8.74(1H, d, J=6.9Hz).	—
	A-55	—	104-107
	A-56	—	—

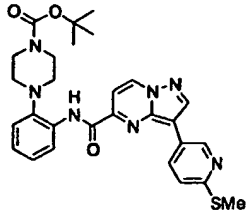
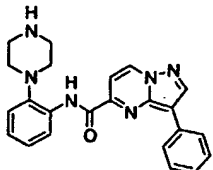
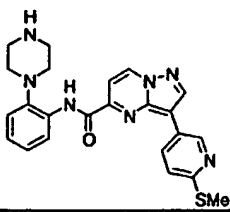
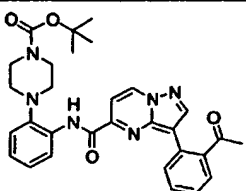
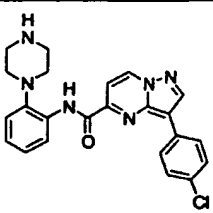
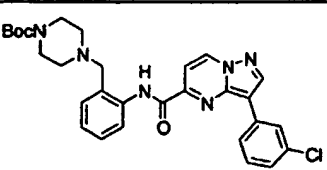
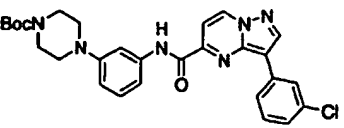
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-57	—	210-211
	A-58	—	169-171
	A-59	—	—
	A-60	—	—
	A-61	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.00(3H, t, J=7.2Hz), 1.30(3H, d, J=6.6Hz), 1.65(2H, m), 4.07-4.17(1H, m), 7.05(1H, d, J=0.6Hz), 7.41-7.53(3H, m), 7.66(1H, br.s), 7.70(1H, d, J=7.2Hz), 8.79(1H, dd, J=7.2, 0.9Hz).	—
	A-62	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 3.02(4H, t, J=4.5Hz), 4.01(4H, t, J=4.5Hz), 4.79(2H, d, J=6.0Hz), 6.99(1H, d, J=0.9Hz), 7.12-7.52(7H, m), 7.72(1H, d, J=6.9Hz), 7.98-8.01(2H, m), 8.79(1H, dd, J=7.2, 0.6Hz), 9.01(1H, br.t).	—
	A-63	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.84(4H, br.m), 3.07(4H, t, J=4.5Hz), 7.13-7.23(2H, m), 7.29-7.32(1H, m), 7.49-7.57(4H, m), 7.69(1H, d, J=6.9Hz), 8.13-8.16(2H, m), 8.44(1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 9.38(1H, d, J=7.2Hz), 10.95(1H, s).	—

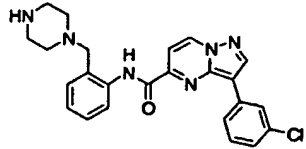
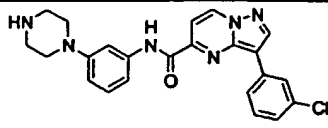
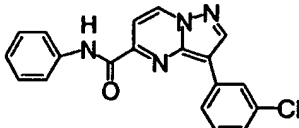
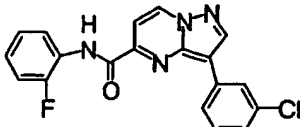
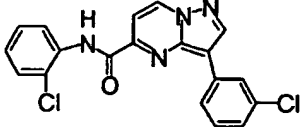
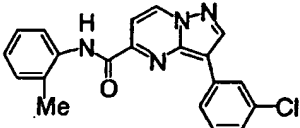
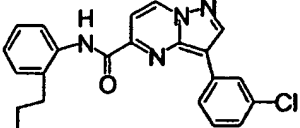
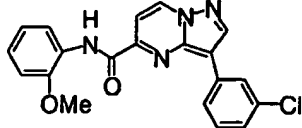
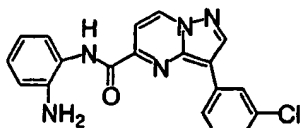
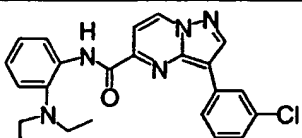
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-64	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.00(4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 3.19(4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 4.78(2H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 6.99(1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 7.13(1H, td, $J=7.2, 1.5\text{Hz}$), 7.21–7.52(6H, m), 7.72(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.97–8.01(2H, m), 8.79(1H, dd, $J=7.2,$ 0.9Hz), 9.07(1H, br.t).	–
	A-65	–	–
	A-66	–	–
	A-67	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.84(1H, m), 2.43(2H, m), 2.76(2H, m), 2.98(1H, m), 3.70(2H, s), 4.67(1H, m), 7.24–7.37(6H, m), 7.43(1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.75(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.88(1H, br.d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.10(1H, br.s), 8.17(1H, br), 8.51(1H, s), 8.81(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$).	–
	A-68	–	–
	A-69	–	–
	A-70	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.91(8H, m), 7.13–7.28(3H, m), 7.45(1H, ddd, $J= 8.0,$ 5.0, 0.6Hz), 7.96(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.25(1H, ddd, $J=8.0, 2.4, 1.5\text{Hz}$), 8.54(1H, s), 8.55(1H, dd, $J=8.0,$ 0.6Hz), 8.62(1H, dd, $J=5.0,$ 1.5Hz), 8.91(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.34(1H, dd, $J=1.5, 0.6\text{Hz}$	–

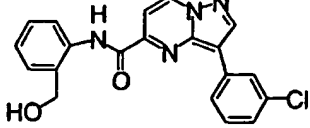
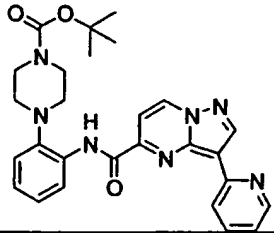
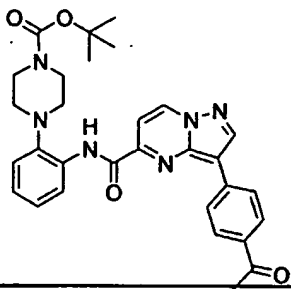
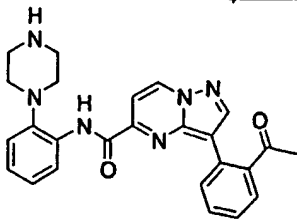
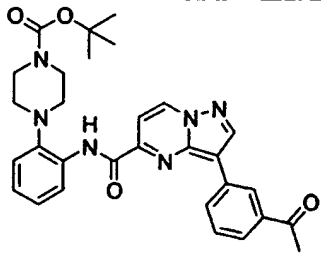
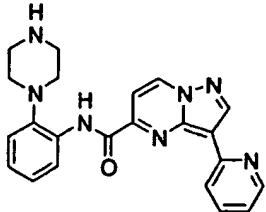
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-71	-	-
	A-72	-	-
	A-73	-	-
	A-74	-	-
	A-75	-	-
	A-76	-	-
	A-77	-	-

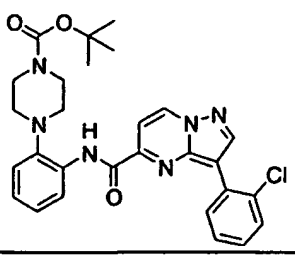
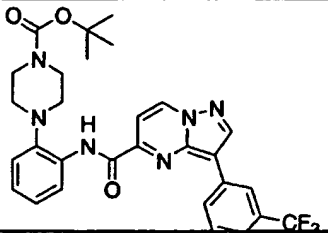
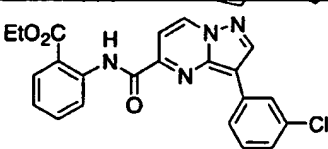
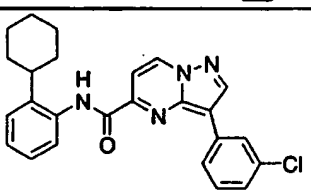
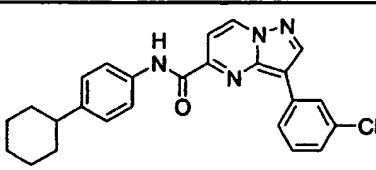
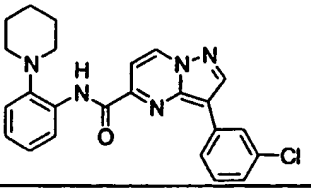
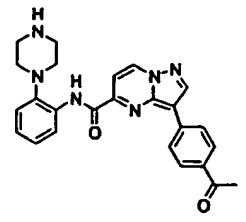
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-78	-	-
	A-79	-	-
	A-80	-	-
	A-81	-	-
	A-82	-	-
	A-83	-	-
	A-84	-	-
	A-85	-	-
	A-86	-	-
	A-87	-	-

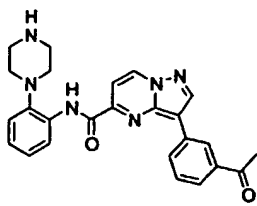
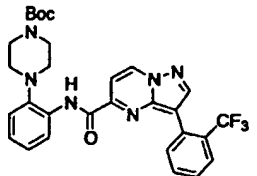
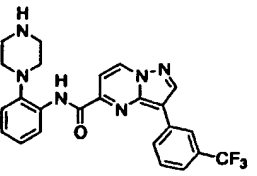
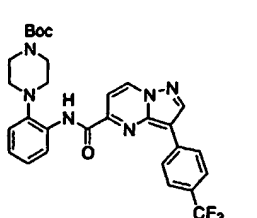
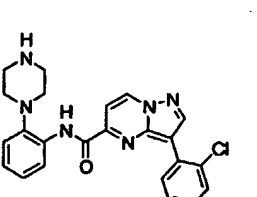
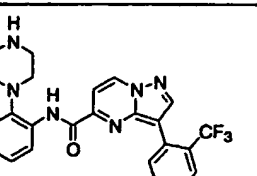
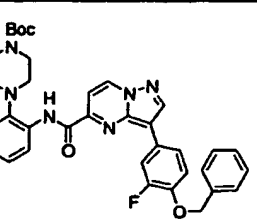
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-88	-	-
	A-89	-	-
	A-90	-	-
	A-91	-	-
	A-92	-	-
	A-93	-	-

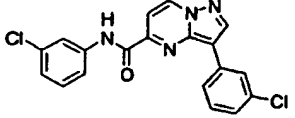
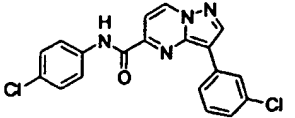
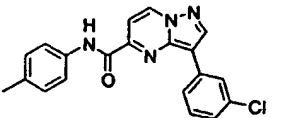
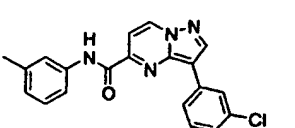
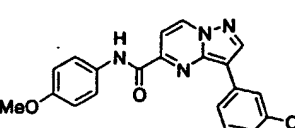
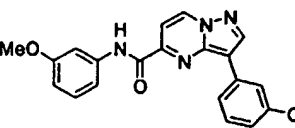
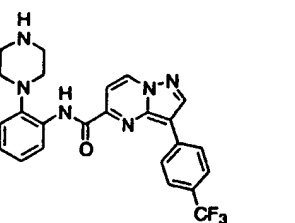
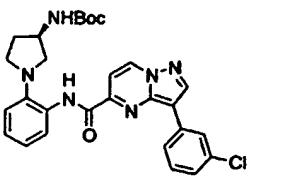
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-94	—	—
	A-95	—	—
	A-96	—	—
	A-97	—	—
	A-98	—	—
	A-99	—	—
	A-100	—	—

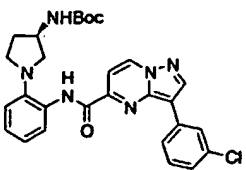
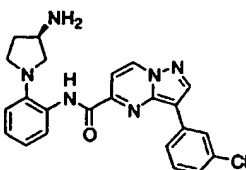
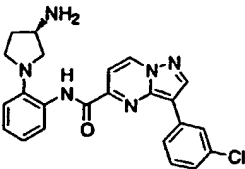
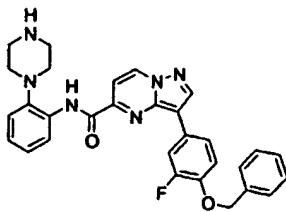
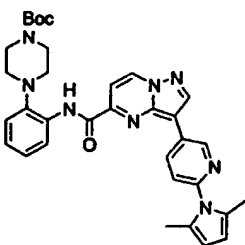
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-101	—	—
	A-102	—	—
	A-103	—	—
	A-104	—	—
	A-105	—	—
	A-106	—	—
	A-107	—	—

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-108	-	-
	A-109	-	-
	A-110	-	-
	A-111	-	-
	A-112	-	-
	A-113	-	-
	A-114	-	-
	A-115	-	-

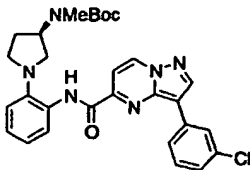
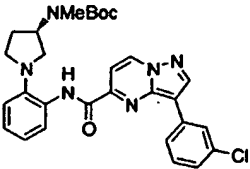
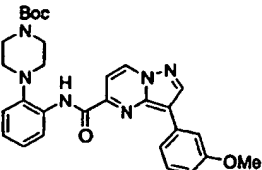
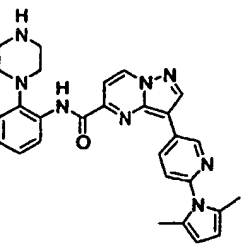
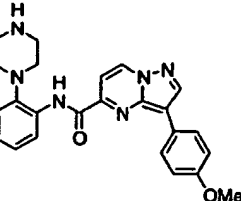
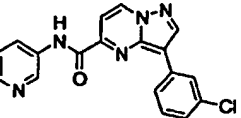
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-116	—	—
	A-117	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.40–1.65(1H, m), 2.08–2.22(1H, m), 2.87(1H, dd, J=9.8, 4.7Hz), 3.17–3.32(3H, m), 3.41–3.51(1H, m), 7.12–7.21(3H, m), 7.33(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.85–7.90(1H, m), 7.90(1H, d, J=7.2Hz), 7.97(1H, t, J=2.0Hz), 8.	—
	A-118	—	—
	A-119	—	—
	A-120	—	—

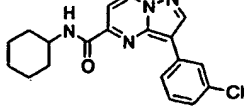
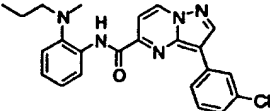
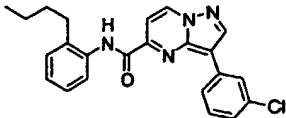
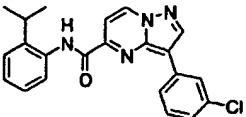
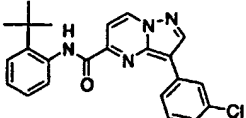
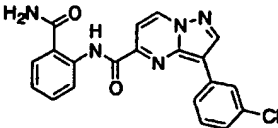
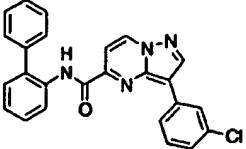
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-121	—	—
	A-122	—	—
	A-123	—	—
	A-124	—	—
	A-125	1H-NMR(CDCl3) δ : 2.53(2H, t, J=6.0Hz), 2.65(2H, t, J=5.1Hz), 2.69(2H, t, J=5.1Hz), 2.85(2H, t, J=6.0Hz), 3.88(2H, t, J=5.1Hz), 3.94(2H, t, J=5.1Hz), 7.23-7.29(1H, m), 7.32(1H, d, J=7.2Hz), 7.37(1H, t, J=7.8Hz), 7.82(1H, ddd, J=7.8, 1.5, 1.2Hz), 8.16(1H, t	—
	A-126	—	—

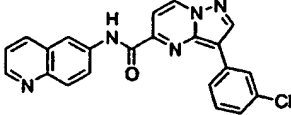
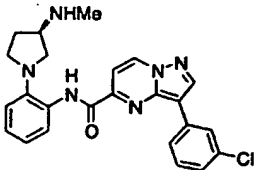
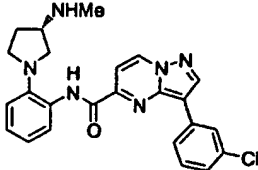
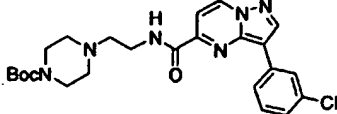
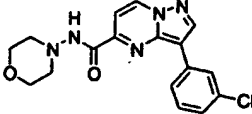
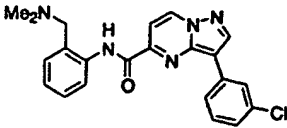
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-127	—	—
	A-128	—	—
	A-129	—	—
	A-130	—	—
	A-131	—	—
	A-132	1H-NMR(CDCI3) δ : 7.34(1H, dd, J=7.4, 1.8Hz), 7.40(1H, s), 7.48(1H, t, J=7.4Hz), 7.82(1H, t, J=8.4Hz), 7.86(1H, d, J=7.4Hz), 8.15(1H, s), 8.35(1H, d, J=8.4Hz), 8.40 (1H, d, J=1.8Hz), 8.56(1H, s), 8.91(1H, t, J=7.4Hz), 9.78(1H br.s).	—

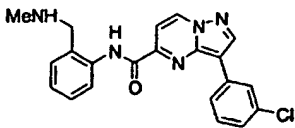
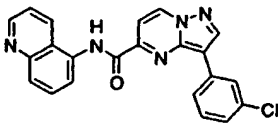
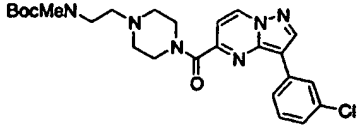
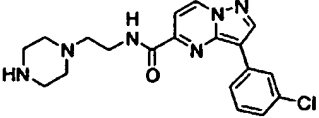
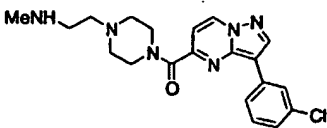
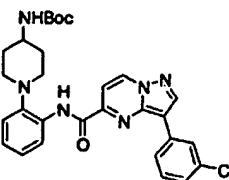
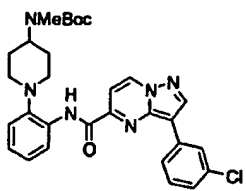
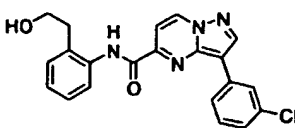
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-133	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.40–1.68(8H, m), 1.90–2.14(2H, m), 4.08–4.14(1H, m), 7.28(1H, dd, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.76(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 8.12(1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 8.51(1H, s), 8.81(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 10.68(1H, br.s).	–
	A-134	–	–
	A-135	–	–
	A-136	–	–
	A-137	–	–
	A-138	–	–
	A-139	–	–

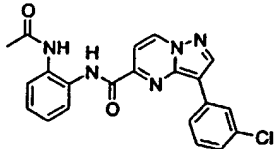
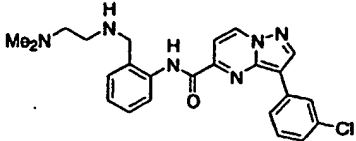
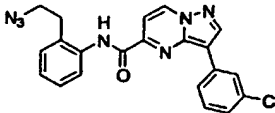
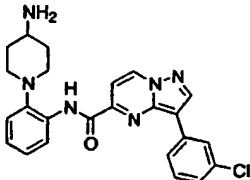
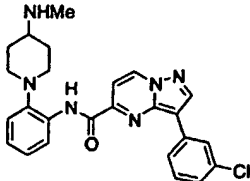
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-140	—	—
	A-141	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.50–1.65(1H, m), 2.02–2.25(1H, m), 2.10(3H, s), 2.91–3.01(1H, m), 3.09–3.25(4H, m), 7.12–7.22(3H, m), 7.30–7.36(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.86–7.92(2H, m), 7.99(1H, t, J=2.0Hz), 8.33–8.41(1H, m), 8.51(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10	—
	A-142	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.51–1.65(1H, m), 2.02–2.16(1H, m), 2.10(3H, s), 2.91–3.02(1H, m), 3.09–3.25(4H, m), 7.12–7.22(3H, m), 7.30–7.36(1H, m), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.86–7.92(2H, m), 7.99(1H, t, J=1.8Hz), 8.33–8.41(1H, m), 8.51(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10	—
	A-143	—	—
	A-144	—	—
	A-145	—	—

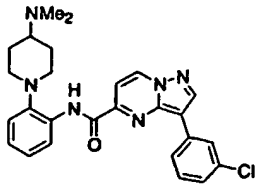
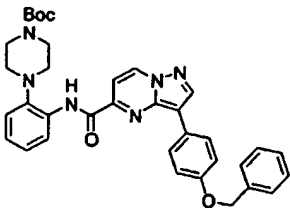
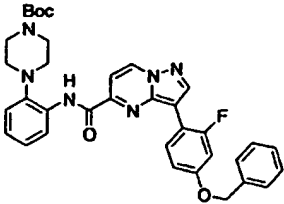
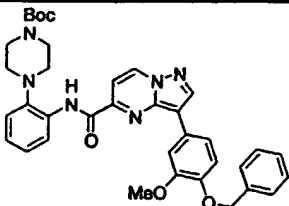
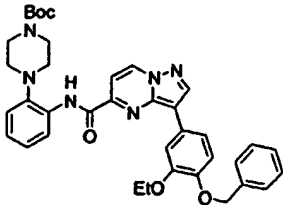
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-146	-	-
	A-147	-	-
	A-148	-	-
	A-149	-	-
	A-150	-	-
	A-151	-	-
	A-152	-	-
	A-153	-	-

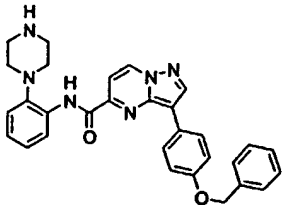
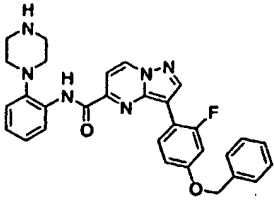
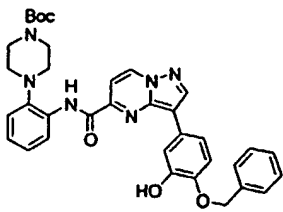
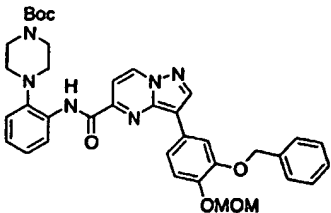
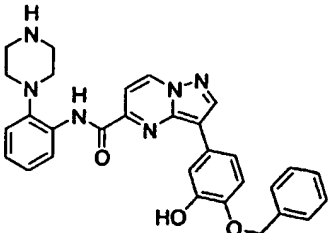
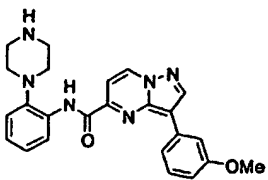
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-154	—	—
	A-155	—	—
	A-156	—	—
	A-157	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.19–1.35(2H, m), 1.67–1.78(2H, m), 2.46–2.59(1H, m), 2.60–2.72(2H, m), 2.98–3.08(2H, m), 7.13–7.25(3H, m), 7.34(1H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.2Hz), 7.47(1H, t, J=7.8Hz), 7.88–7.94(3H, m), 8.42–8.47(1H, m), 8.48(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.	—
	A-158	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.10–1.27(2H, m), 1.80–1.91(2H, m), 2.20–2.33(1H, m), 2.23(3H, s), 2.60–2.71(2H, m), 3.01–3.10(2H, m), 7.12–7.25(3H, m), 7.32–7.38(1H, m), 7.44–7.51(1H, m), 7.86–7.93(3H, m), 8.43–8.47(1H, m), 8.47(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.49–10.5	—

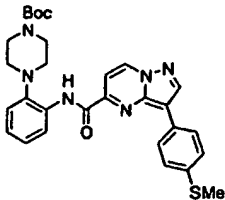
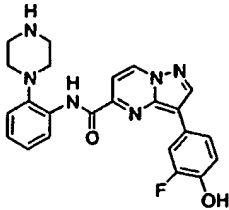
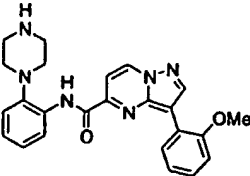
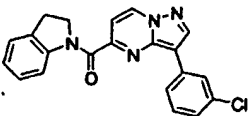
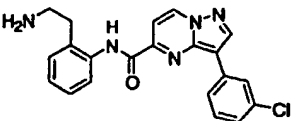
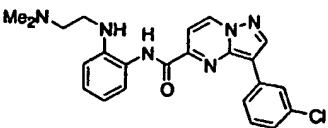
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-159	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.41–1.57(2H, m), 1.66–1.77(2H, m), 1.92(6H, s), 2.27–2.41(1H, m), 2.62–2.74(2H, m), 3.08–3.19(2H, m), 7.12–7.32(4H, m), 7.42(1H, t, J=8.0Hz), 7.88(1H, d, J=7.2Hz), 7.87–7.95(1H, m), 8.03(1H, t, J=2.0Hz), 8.37–8.43(1H, m), 8.52(1H, s), 8.	–
	A-160	–	–
	A-161	–	–
	A-162	–	–
	A-163	–	–

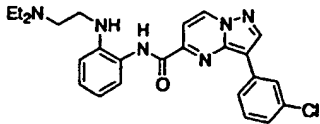
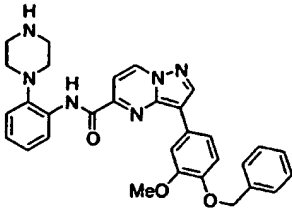
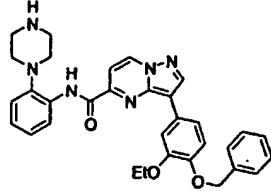
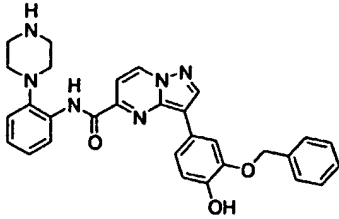
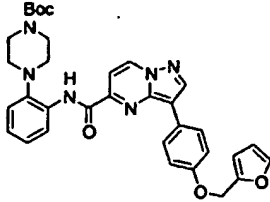
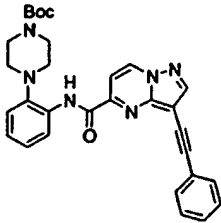
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-164	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.79–2.88(8H, m), 5.15(2H, s), 7.09–7.25(5H, m), 7.31–7.50(5H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 7.90(2H, d, J=8.7Hz), 8.43(1H, s), 8.49–8.54(1H, m), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.48–10.58(1H, br).	–
	A-165	–	–
	A-166	–	–
	A-167	–	–
	A-168	–	–
	A-169	–	–

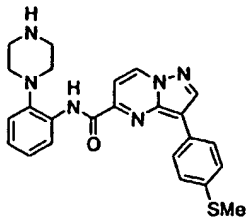
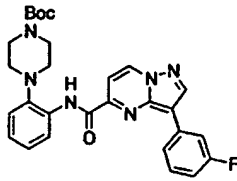
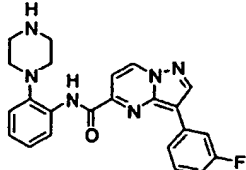
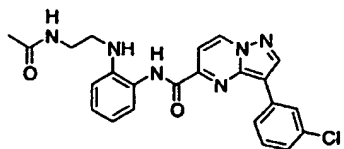
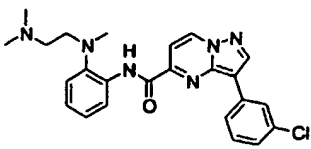
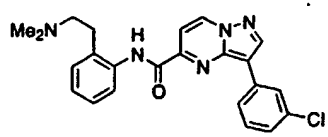
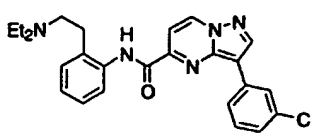
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-170	—	—
	A-171	$^1\text{H-NMR}(\text{d6-DMSO}) \delta$: 2.78(8H, s), 7.11(1H, dd, $J=9.2, 9.2\text{Hz}$), 7.19(2H, m), 7.29(1H, m), 7.71(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.85–7.95(2H, m), 8.35(1H, m), 8.85 (1H, s), 9.35(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.35(1H, s).	—
	A-172	—	—
	A-173	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.25(2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 4.70(2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.14(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.20– 7.30(2H, m), 7.38(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.85(1H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 8.15(1H, s), 8.36(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.52(1H, s), 8.81(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$).	—
	A-174	—	—
	A-175	—	—

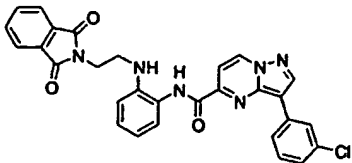
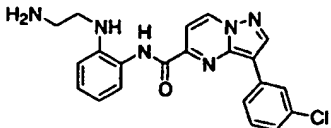
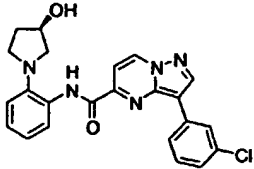
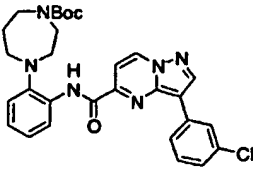
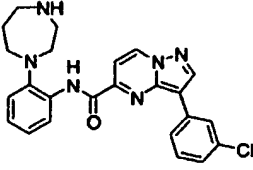
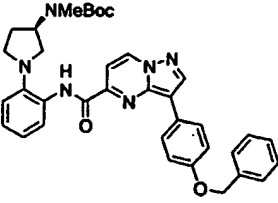
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(℃)
	A-176	—	—
	A-177	—	—
	A-178	—	—
	A-179	—	—
	A-180	—	—
	A-181	—	—

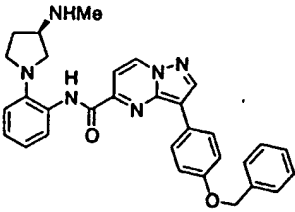
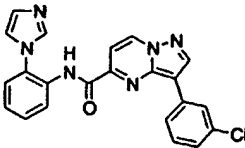
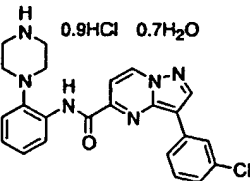
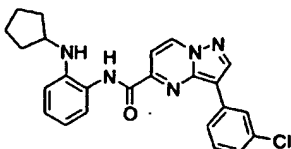
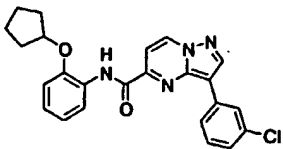
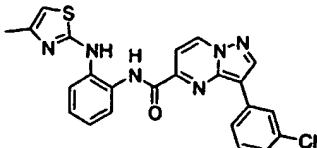
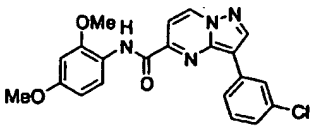
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-182	—	—
	A-183	—	—
	A-184	—	—
	A-185	—	—
	A-186	—	—
	A-187	—	—
	A-188	—	—

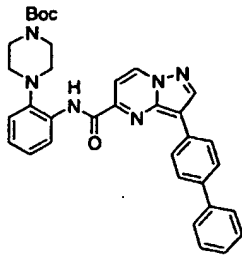
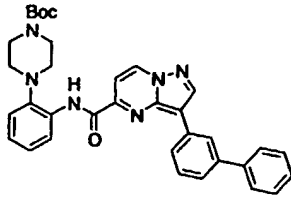
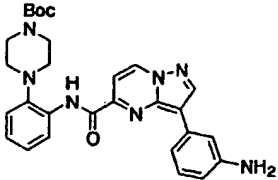
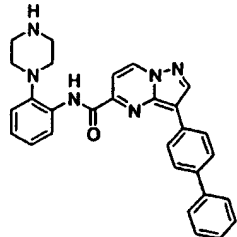
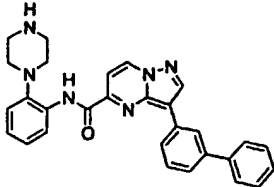
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-189	—	—
	A-190	—	—
	A-191	—	—
	A-192	—	—
	A-193	—	—
	A-194	—	—

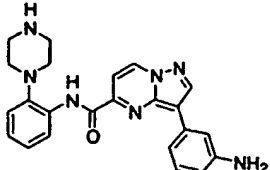
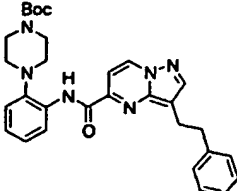
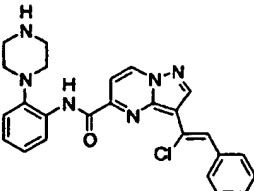
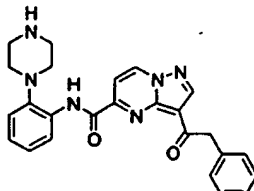
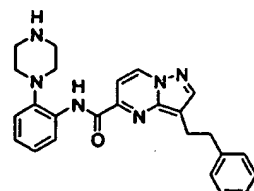
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-195	—	—
	A-196	—	—
	A-197	—	—
	A-198	—	—
	A-199	—	—
	A-200	—	—
	A-201	—	—

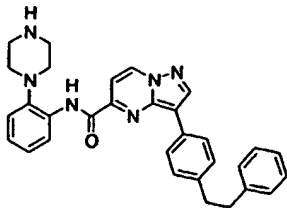
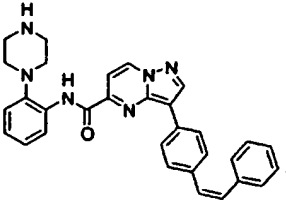
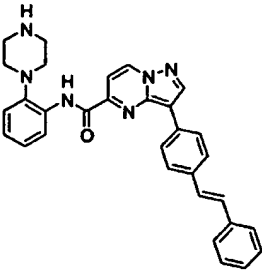
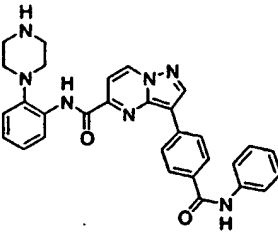
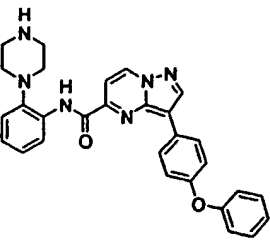
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-202	—	—
	A-203	—	—
	A-204	—	—
	A-205	—	—
	A-206	—	—

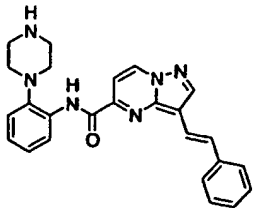
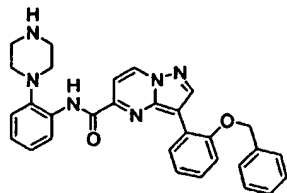
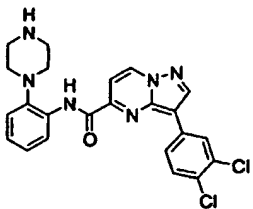
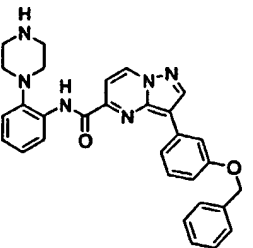
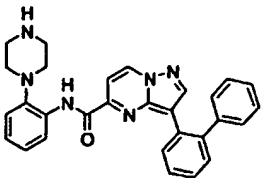
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-207	—	—
	A-208	—	—
	A-209	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.60(4H, m), 2.76(4H, m), 7.13–7.26(3H, m), 7.32(1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.41(2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.74(1H, s), 7.76 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.94(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 8.52(1H, m), 8.54(1H, s), 8.89(1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 10.51(1H, s).	—
	A-210	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.60(4H, m), 2.76(4H, m), 4.60(2H, s), 7.15–7.38(8H, m), 8.07(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.56(1H, dd, $J=7.7, 2.0\text{Hz}$), 8.74(1H, s), 8.95 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.78(1H, s).	—
	A-211	—	—

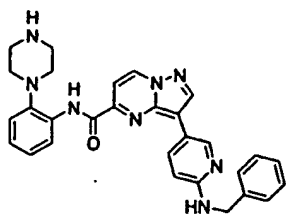
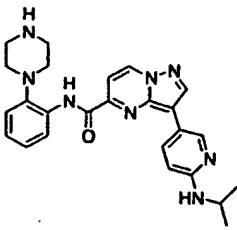
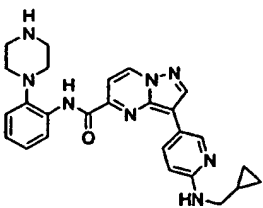
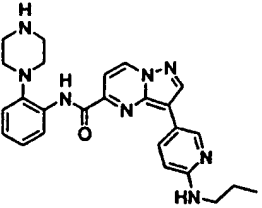
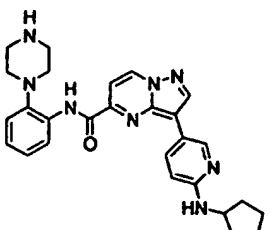
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-212	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.85(8H, s), 3.00(4H, s), 7.12–7.36(10H, m), 7.86(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.48(1H, s), 8.47– 8.53(1H, m), 8.85(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.49–10.56(1H, br).	–
	A-213	–	–
	A-214	–	–
	A-215	–	–
	A-216	–	–

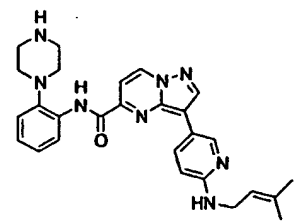
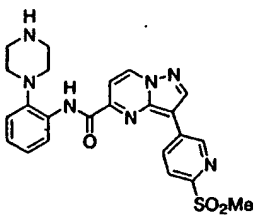
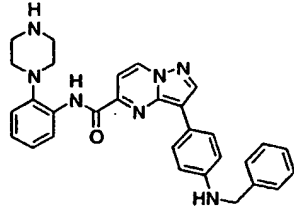
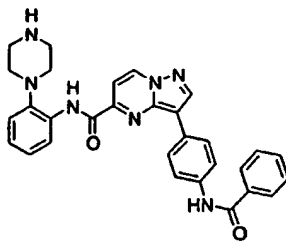
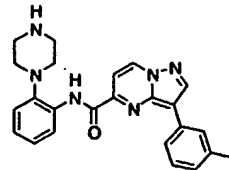
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-217	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.94(4H, m), 3.12(4H, m), 7.13–7.31(4H, m), 7.38(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=16.2\text{Hz}$), 7.59(2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.83(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.50(1H, s), 8.59(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.81(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.95(1H, s).	–
	A-218	–	–
	A-219	–	–
	A-220	–	–
	A-221	–	–

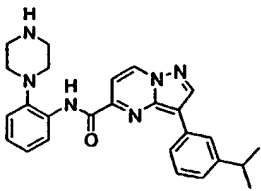
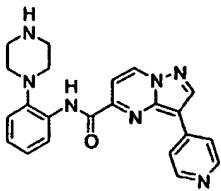
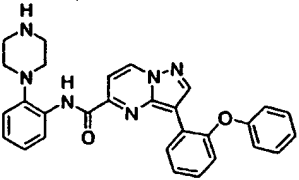
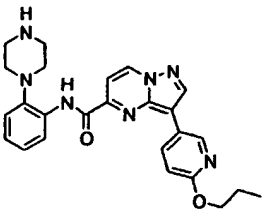
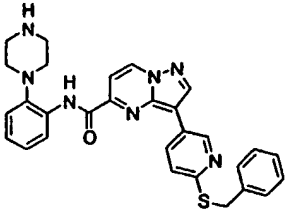
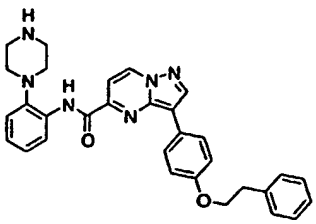
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-222	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.90-3.10(4H, m), 4.55(2H, s), 6.55(1H, d, J=7.4Hz), 7.10-7.40(7H, m), 7.86(1H, dd, J=7.4, 2.2Hz), 7.89(1H, d, J=7.4Hz), 8.39(1H, s), 8.66(1H, dd, J=7.4, 2.2), 8.83(1H, d, J=7.4Hz), 8.95(1H, d, J=2.2Hz), 10.78(1H, br.s).	—
	A-223	—	—
	A-224	—	—
	A-225	—	—
	A-226	—	—

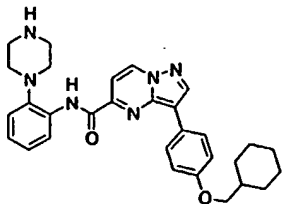
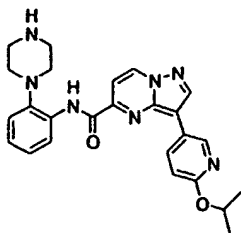
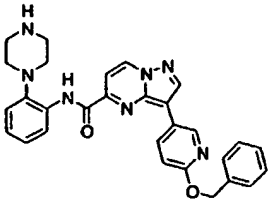
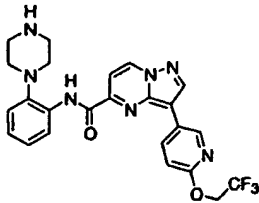
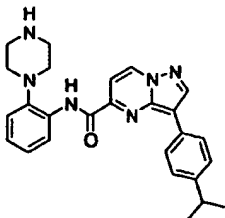
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-227	—	—
	A-228	—	—
	A-229	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta: 2.77\text{--}2.88(8\text{H}, \text{m}), 4.41(2\text{H}, \text{s}), 6.78(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.11\text{--}7.44(8\text{H}, \text{m}), 7.78(2\text{H}, \text{d}, J=8.1\text{Hz}), 7.82(1\text{H}, \text{d}, J=7.2\text{Hz}), 8.39(1\text{H}, \text{s}), 8.49\text{--}8.55(1\text{H}, \text{m}), 8.81(1\text{H}, \text{d}, J=7.2\text{Hz}), 10.49\text{--}10.55(1\text{H}, \text{br}).$	—
	A-230	—	—
	A-231	—	—

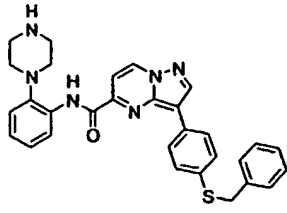
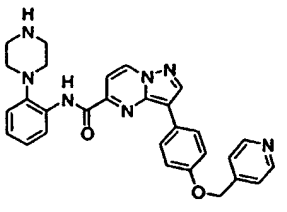
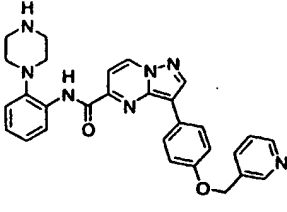
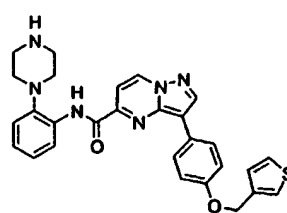
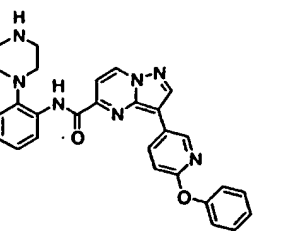
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-232	—	—
	A-233	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.88–2.97(8H, m), 7.16–7.26(3H, m), 7.98–8.01(3H, m), 8.52(1H, m), 8.63(1H, s), 8.73(2H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 8.93(1H, d, J=6.9Hz), 10.52(1H, s).	—
	A-234	—	—
	A-235	—	—
	A-236	—	—
	A-237	—	—

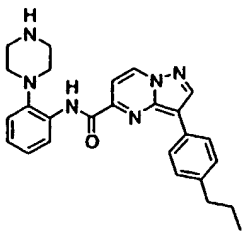
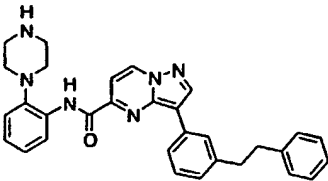
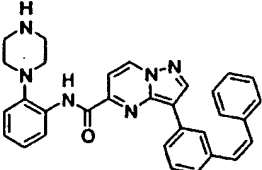
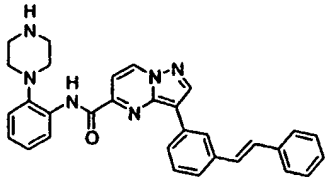
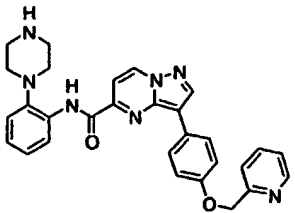
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点 (°C)
	A-238	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 1.00–1.96(11H, m), 2.80–2.89(8H, m), 3.81(2H, d, J=6.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.7Hz), 7.11–7.26(3H, m), 7.84(2H, d, J=8.7Hz), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 8.41(1H, s), 8.50–8.55(1H, m), 8.84(1H, d, J=7.2Hz), 10.52–10.57(1H, br).	—
	A-239	—	—
	A-240	—	—
	A-241	—	—
	A-242	—	—

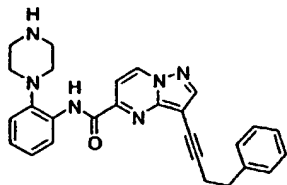
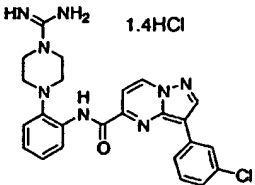
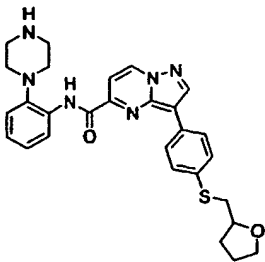
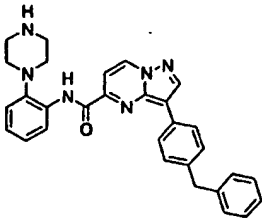
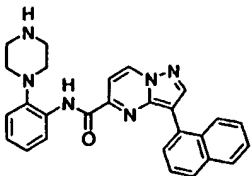
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-243	—	—
	A-244	—	—
	A-245	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.86(8H, s), 5.17(2H, s), 7.10–7.28(5H, m), 7.32– 7.39(1H, m), 7.79–7.85(1H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.7Hz), 8.44(1H, s), 8.49–8.54(1H, m), 8.61(1H, dd, J=4.8, 1.2Hz), 8.71–8.74(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.49– 10.56(1H,	—
	A-246	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.85(8H, s), 5.16(2H, s), 7.09–7.26(6H, m), 7.35– 7.40(2H, m), 7.86(1H, d, J=7.2Hz), 7.90(2H, d, J=9.0Hz), 8.43(1H, s), 8.49– 8.54(1H, m), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.50–10.56(1H, br).	—
	A-247	—	—

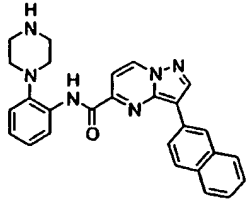
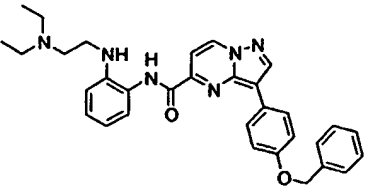
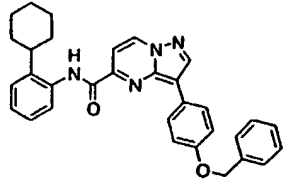
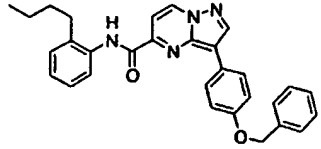
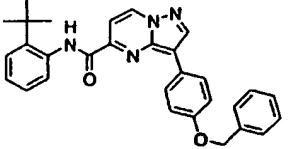
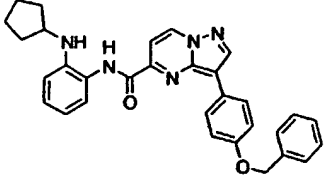
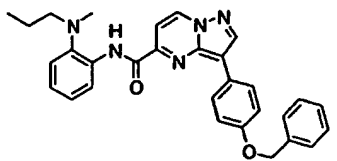
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-248	—	—
	A-249	—	—
	A-250	—	—
	A-251	1H-NMR(CDCl3) δ : 2.73–2.82(8H, m), 7.11–7.35(8H, m), 7.40–7.45(2H, m), 7.50–7.54(2H, m), 7.87–7.92(2H, m), 8.10(1H, s), 8.48–8.53(1H, m), 8.53(1H, s), 8.90(1H, d, J=7.2Hz), 10.58–10.64(1H, br).	—
	A-252	—	—

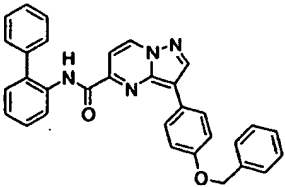
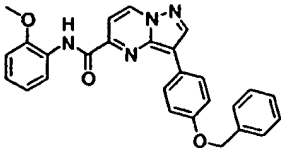
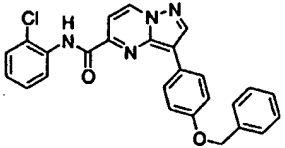
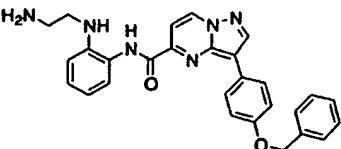
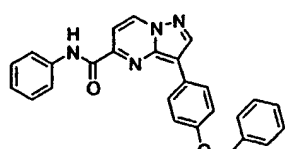
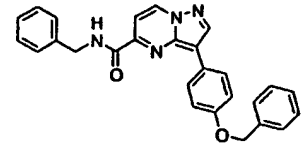
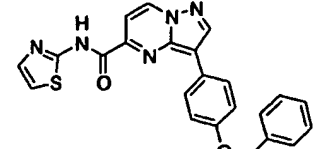
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-253	—	—
	A-254	1H-NMR(d6-DMSO) δ : 2.88–2.95(4H, br), 3.30–3.37(4H, br), 7.17–7.37(4H, m), 7.44–7.51(4H, br), 7.53(1H, t, J=7.5Hz), 7.79(1H, d, J=7.2Hz), 7.99(1H, s), 8.05(1H, d, J=7.5Hz), 8.38(1H, d, J=7.5Hz), 8.91(1H, s), 9.43(1H, d, J=7.2Hz), 10.40(1H, br.s).	—
	A-255	—	—
	A-256	—	—
	A-257	1H-NMR(CDCl3) δ : 1.92–2.04(4H, m), 2.55(4H, t, J=4.8Hz), 7.01–7.18(3H, m), 7.41–7.67(4H, m), 7.79–7.85(1H, m), 7.93(1H, d, J=7.2Hz), 7.94–8.01(2H, m), 8.37(1H, s), 8.49–8.55(1H, m), 8.96(1H, d, J=7.2Hz), 10.61–10.67(1H, br).	—

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-258	—	—
	A-259	—	—
	A-260	—	—
	A-261	—	—
	A-262	—	—
	A-263	—	—
	A-264	—	—

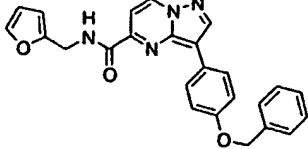
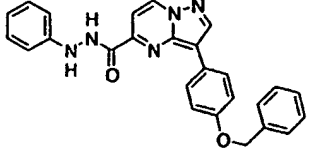
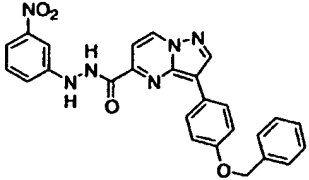
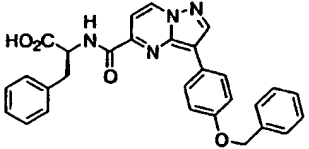
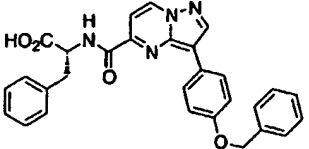
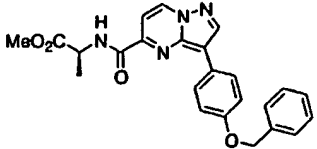
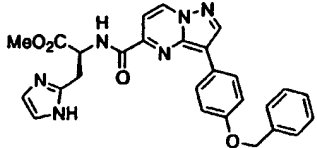
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-255	—	—
	A-266	—	—
	A-267	—	—
	A-268	—	—
	A-269	—	—
	A-270	—	—
	A-271	1H-NMR(CDCI3) δ : 5.17(2H, s), 7.11(1H, d, J=3.5Hz), 7.17(2H, d, J=8.9Hz), 7.33-7.51(5H, m), 7.58(1H, d, J=3.5Hz), 7.78(1H, d, J=7.1Hz), 7.90(2H, d, J=8.9Hz), 8.50(1H, s), 8.87(1H, d, J=7.1Hz), 10.78(1H, s).	—

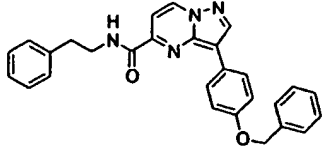
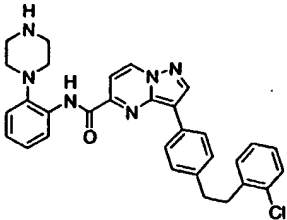
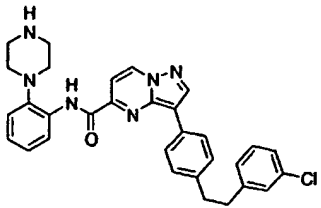
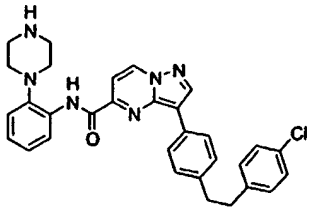
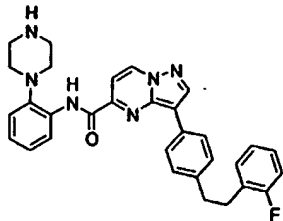
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-272	—	—
	A-273	—	—
	A-274	—	—
	A-275	—	—
	A-276	—	—
	A-277	—	—
	A-278	—	—

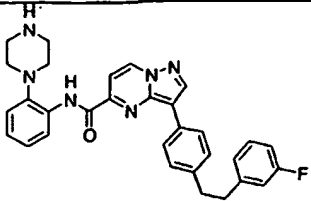
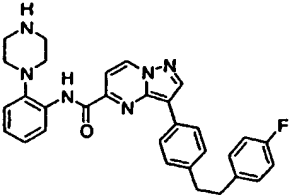
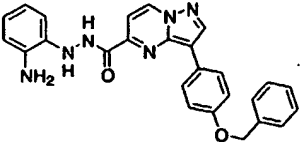
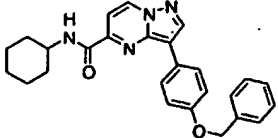
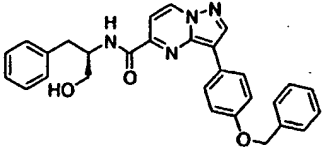
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-279	—	—
	A-280	—	—
	A-281	—	—
	A-282	—	—
	A-283	—	—
	A-284	—	—
	A-285	—	—

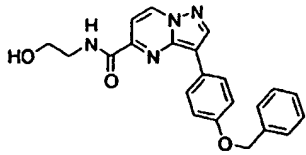
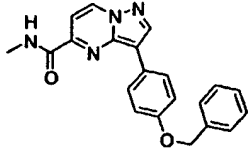
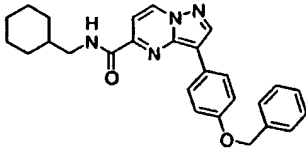
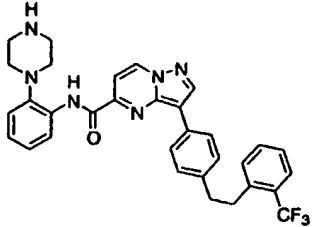
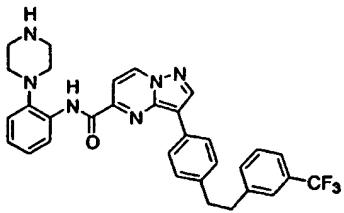
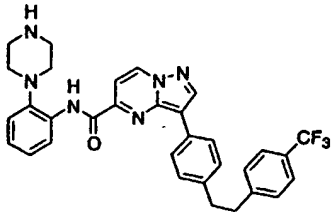
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-286	—	—
	A-287	—	—
	A-288	—	—
	A-289	1H-NMR(CDCI3) δ : 2.86(8H, s), 2.94-2.98(4H, m), 7.10-7.33(9H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.92(2H, d, J=8.1Hz), 8.48(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.54(1H, br).	—
	A-290	—	—

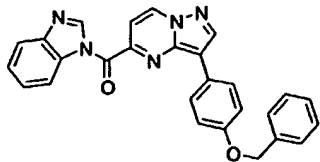
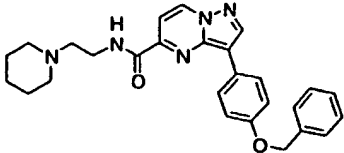
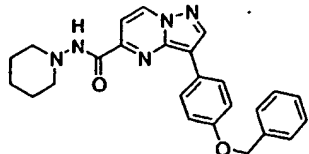
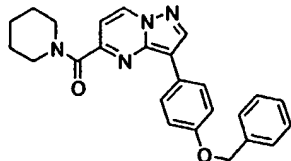
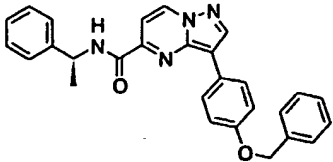
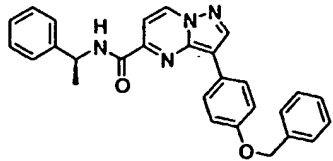
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-291	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.86(8H, s), 2.99(4H, s), 6.86–7.02(3H, m), 7.12– 7.35(6H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.4Hz), 8.48(1H, s), 8.47– 8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.50–10.56(1H, br).	–
	A-292	–	–
	A-293	¹ H-NMR(d ₆ -DMSO) δ : 4.85(2H, br), 5.17(2H, s), 6.44–6.51(1H, m), 6.63(2H, d, J=6.6Hz), 6.79(1H, d, J=7.2Hz), 7.08(2H, d, J=8.9Hz), 7.14(1H, s), 7.30– 7.49(5H, m), 7.52(1H, d, J=7.2Hz), 8.27(2H, d, J=8.9Hz), 8.85(1H, s), 9.26(1H, d, J=7.2Hz), 10.7(1H, br).	–
	A-294	–	–
	A-295	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.55(1H, br.t, J=6.0Hz), 3.01(1H, dd, J=14.1, 7.2Hz), 3.09(1H, dd, J=14.1, 7.2Hz), 3.68–3.90(2H, m), 4.37(1H, m), 5.17(2H, s), 7.11(2H, d, J=9.0Hz), 7.19–7.52(10 H, m), 7.66(1H, d, J=7.2Hz), 7.85(2 H, d, J=9.0Hz), 8.04(1H, br.d, J=7.5Hz),	–

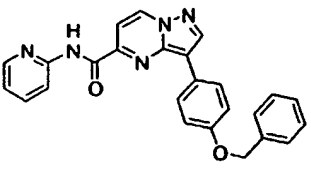
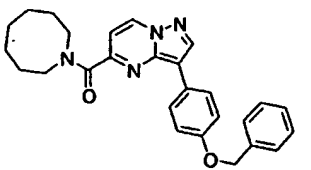
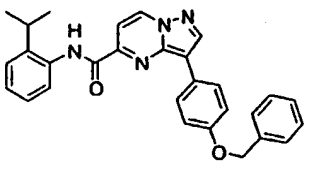
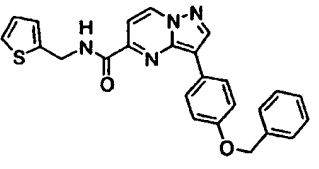
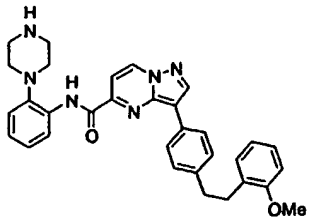
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-296	—	—
	A-297	—	—
	A-298	—	—
	A-299	—	—
	A-300	—	—
	A-301	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.87(8H, s), 2.96–3.10(4H, m), 7.13–7.37(7H, m), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, d, J=7.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.4Hz), 8.49(1H, s), 8.48–8.54(1H, m), 8.87(1H, d, J=7.2Hz), 10.54–10.56(1H, br).	—

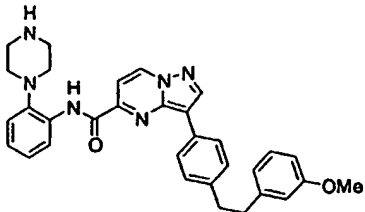
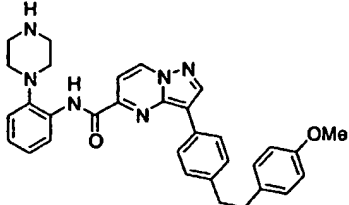
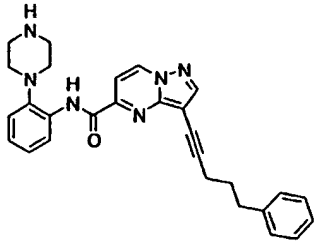
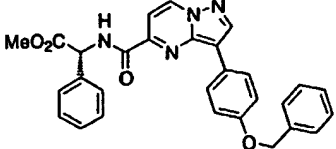
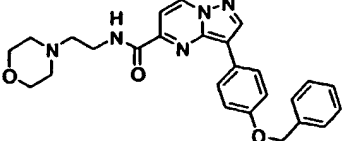
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-302	—	—
	A-303	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.43(1H, m), 1.83–1.94(3H, m), 2.37(2H, m), 2.73(2H, m), 3.24(2H, m), 3.63(2H, m), 4.09(2H, m), 5.15(2H, s), 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.33(1H, t, J=7.8Hz), 7.40(2H, t, J=7.8Hz), 7.48(2H, d, J=7.8Hz), 7.62(1H, d, J=7.5Hz), 8.10(2H, d, J=8.6Hz)	—
	A-304	—	—
	A-305	—	—
	A-306	—	—
	A-307	—	—

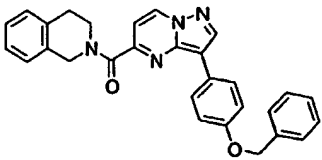
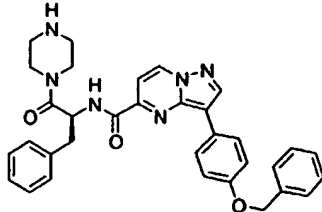
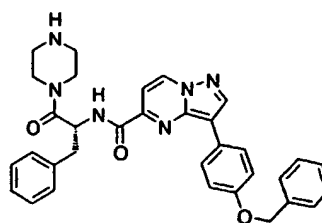
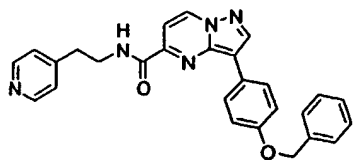
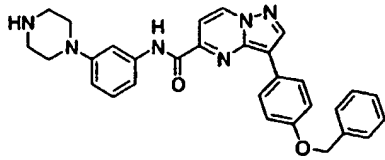
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-308	—	—
	A-309	—	—
	A-310	—	—
	A-311	1H-NMR(CDCl ₃) δ : 4.89(2H, d, J=6.0Hz), 5.13(2H, s), 6.99(1H, dd, J=4.8, 3.6Hz), 7.06-7.11(3H, m), 7.26(1H, dd, J=4.8, 1.5Hz), 7.32-7.49(5H, m), 7.73(1H, d, J=7.4Hz), 7.86(2H, d, J=8.9Hz), 8.15(1H, br.t, J=6.0Hz), 8.43(1H, s), 8.79(1H, d, J=7.4Hz).	—
	A-312	—	—

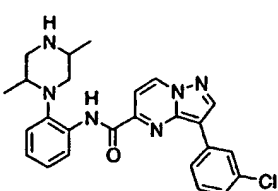
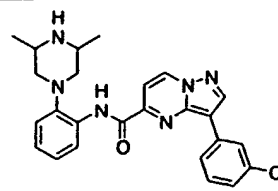
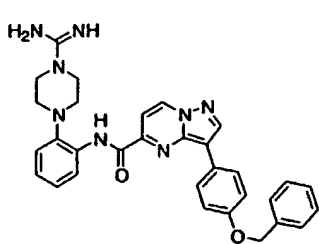
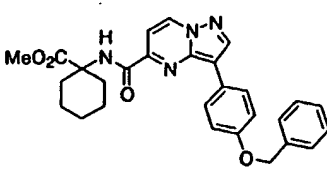
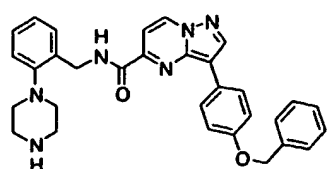
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-313	—	—
	A-314	1H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.86(8H, s), 2.89–3.00(4H, m), 3.79(3H, s), 6.84(2H, d, J=8.4Hz), 7.10–7.36(7H, m), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 8.48(1H, s), 8.47–8.53(1H, m), 8.86(1H, d, J=7.2Hz), 10.51–10.56(1H, br).	—
	A-315	1H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.03(2H, quint, J=7.2Hz), 2.58(2H, t, J=7.2Hz), 2.83(2H, t, J=7.2Hz), 2.87–2.93(4H, m), 3.10–3.18(4H, m), 7.11–7.34(8H, m), 7.85(1H, d, J=7.2Hz), 8.31(1H, s), 8.54–8.60(1H, m), 8.80(1H, d, J=7.2Hz), 10.97–11.04(1H, br).	—
	A-316	1H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.80(3H, s), 5.15(2H, s), 5.73(1H, d, J=7.2Hz), 7.33–7.45(6H, m), 7.47–7.51(4H, m), 7.65(1H, d, J=7.1Hz), 7.98(2H, d, J=9.0Hz), 8.47(1H, s), 8.77(1H, d, J=7.1Hz), 8.86(1H, br.d, J=7.2Hz).	—
	A-317	—	—

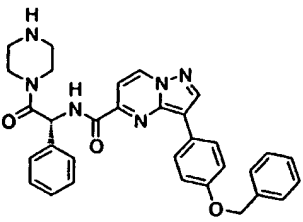
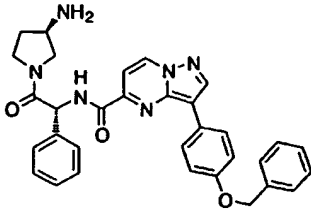
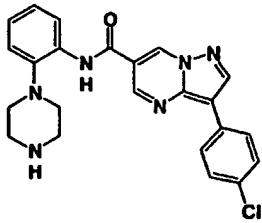
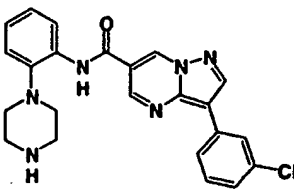
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-318	—	—
	A-319	—	—
	A-320	—	—
	A-321	—	—
	A-322	¹ H-NMR(d6-DMSO) δ : 2.84–2.89(4H, m), 3.06–3.09(4H, m), 5.18(2H, s), 6.75(1H, m), 7.14(2H, d, J=8.9Hz), 7.22–7.24(2H, m), 7.33(1H, t, J=7.5Hz), 7.41(2H, t, J=7.5Hz), 7.58(1H, d, J=7.2Hz), 8.20(2H, d, J=8.9Hz), 8.84(1H, s), 9.30(1H, d, J=7.2Hz), 10.37(1H, s)	—

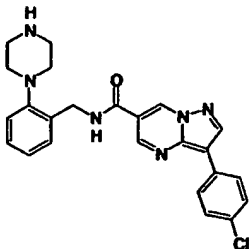
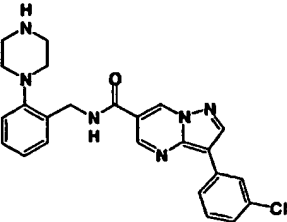
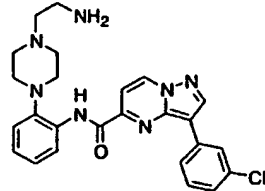
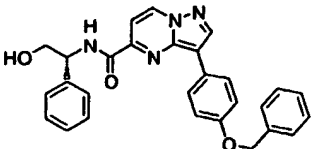
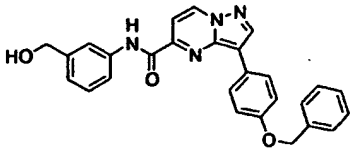
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-323	—	—
	A-324	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 0.91(6H, d, J=6.3Hz), 2.27–2.38(2H, m), 2.77–2.89(4H, m), 7.10–7.25(3H, m), 7.33–7.45(2H, m), 7.79–7.85(2H, m), 7.92(1H, d, J=7.2Hz), 8.42(1H, s), 8.48–8.53(1H, m), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.56–10.63(1H, br).	—
	A-325	¹ H-NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.89 (4H, s), 5.14(2H, s), 7.13(2H, d, J=8.7Hz), 7.16–7.27(2H, m), 7.29–7.37(2H, m), 7.42(2H, t, J=7.2Hz), 7.50–7.54(2H, m), 7.74(1H, d, J=7.4Hz), 7.94(2H, d, J=8.7Hz), 8.41(1H, dd, J=7.5, 1.8Hz), 8.76(1H, s), 9.37(1H, d, J=7.4Hz).	—
	A-326	—	—
	A-327	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 2.91–3.22(8H, m), 4.68–4.79(2H, m), 5.07–5.13(2H, m), 6.99–7.34(11H, m), 7.68–7.82(3H, m), 8.35–8.59(2H, m), 8.75–8.81(1H, m).	—

(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-328	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.24–3.87(4H, m), 5.15(2H, s), 5.78–5.86(1H, m), 7.14–7.17(2H, m), 7.30–7.63(11H, m), 7.99–8.02(2H, m), 8.44(1H, s), 8.73(1H, m), 9.23–9.29(1H, m).	—
	A-329	—	—
	A-330	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.80–2.82(4H, br), 2.86–2.88(4H, br), 7.15–7.23(3H, m), 7.55(2H, d, J=8.7Hz), 7.94(1H, d, J=7.2Hz), 8.23(2H, d, J=8.7Hz), 9.01(1H, s), 9.11(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, d, J=1.8Hz), 9.82(1H, s).	264–266(d)
	A-331	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 2.81(4H, br.d, J=4.8Hz), 2.87(4H, br.d, J=5.4Hz), 7.12–7.22(3H, m), 7.33–7.37(1H, m), 7.52(1H, t, J=7.8Hz), 7.94(1H, d, J=7.2Hz), 8.17(1H, dd, J=7.8, 1.2Hz), 8.30(1H, t, J=1.8Hz), 9.06(1H, s), 9.14(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, s), 9.82(1H, s).	230–232

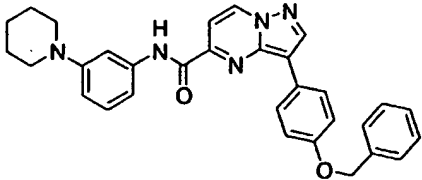
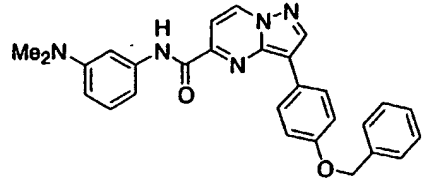
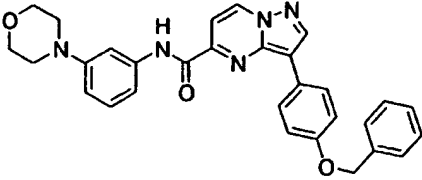
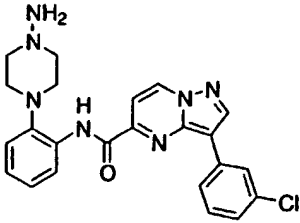
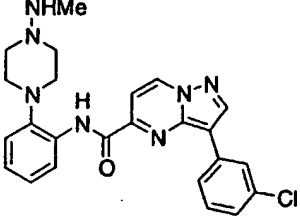
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-332	¹ H-NMR(CDCI ₃) δ : 2.81(4H, s), 2.85–2.87(4H, br.d, J=4.8Hz), 4.64(2H, d, J=5.4Hz), 7.07(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.5Hz), 7.35(1H, d, J=7.5Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 8.95–8.97(1H, m), 9.08–9.09(1H, m), 9.19(210–212
	A-333	¹ H-NMR(CDCI ₃) δ : 2.81(4H, s), 2.85–2.87(4H, m), 4.65(2H, d, J=5.7Hz), 7.07(1H, t, J=7.2Hz), 7.13(1H, d, J=7.8Hz), 7.26(1H, t, J=7.8Hz), 7.32–7.37(2H, m), 7.50(1H, t, J=8.1Hz), 8.15(1H, dd, J=7.8, 0.9Hz), 9.01–9.03(1H, m), 9.12(1H, t, J=2.1Hz), 9.20(1H, br	185–188
	A-334	¹ H-NMR(CDCI ₃) δ : 1.89(2H, t, J=6.2Hz), 2.24–2.50(4H, br), 2.60(2H, t, J=6.2Hz), 2.90(4H, t, J=4.5Hz), 7.13–7.28(3H, m), 7.31(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.44(1H, t, J=7.8Hz), 7.85–7.91(1H, m), 7.89(1H, d, J=7.2Hz), 7.94(1H, t, J=1.7Hz), 8.42–8.48(1H, m),	—
	A-335	—	—
	A-336	—	—

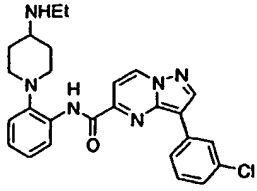
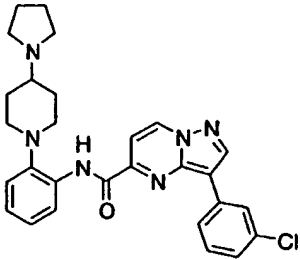
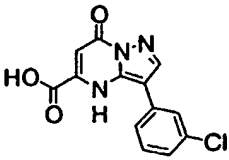
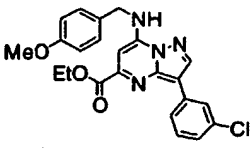
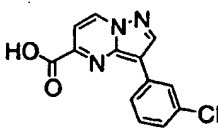
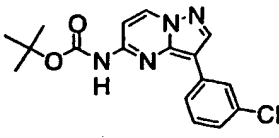
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-337	—	—
	A-338	—	—
	A-339	1H-NMR(CDCI3) δ : 1.05–1.31(3H, m), 1.57–1.68(2H, m), 2.00(2H, d, J=6.3Hz), 2.57–2.69(2H, m), 3.02–3.11(2H, m), 7.14–7.35(4H, m), 7.44(1H, t, J=8.0Hz), 7.89(1H, d, J=7.2Hz), 7.87–7.93(1H, m), 7.95(1H, t, J=1.8Hz), 8.40–8.45(1H, m), 8.49(1H, s), 8.88(1H, d,	—
	A-340	—	—
	A-341	—	—
	A-342	—	—

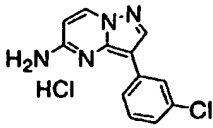
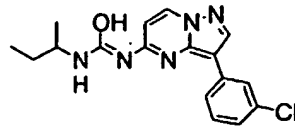
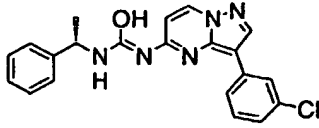
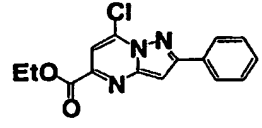
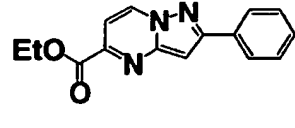
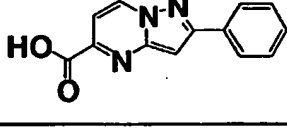
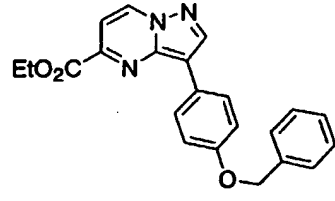
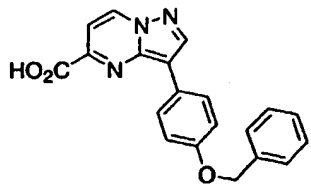
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-343	—	—
	A-344	—	—
	A-345	—	—
	A-346	—	—
	A-347	—	—

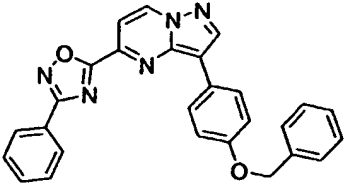
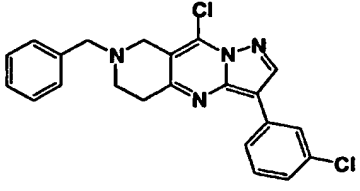
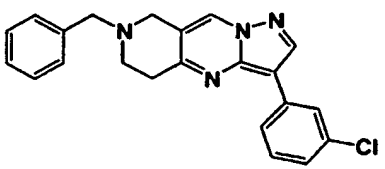
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-348	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.99(3H, t, J=7.2Hz), 1.14–1.30(2H, m), 1.80–1.91(2H, m), 2.31–2.49(1H, m), 2.45(2H, q, J=7.2Hz), 2.60–2.71(2H, m), 3.02–3.11(2H, m), 7.11–7.28(3H, m), 7.31–7.37(1H, m), 7.45–7.52(1H, m), 7.88–7.96(3H, m), 8.43–8.48(1H, m), 8.49(1H, s), 8	–
	A-349	–	–
	A-350	–	–
	A-351	–	–
	A-352	–	–
	A-353	–	–

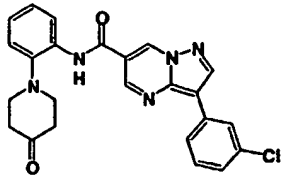
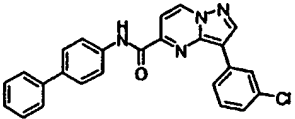
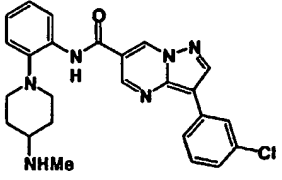
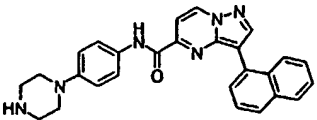
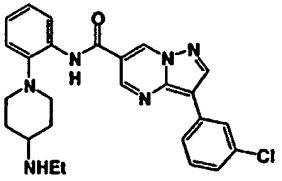
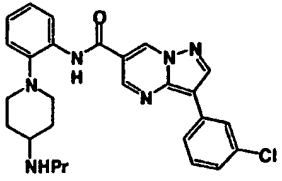
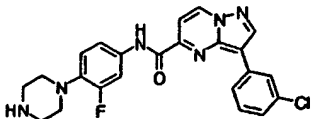
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-354	-	-
	A-355	-	-
	A-356	-	-
	A-357	-	-
	A-358	-	-
	A-359	-	-
	A-360	-	-
	A-361	-	-

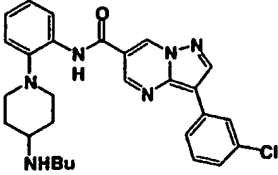
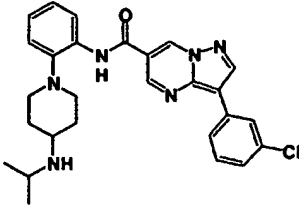
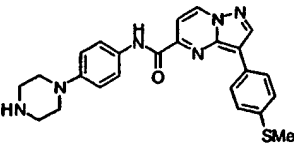
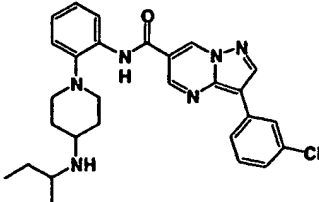
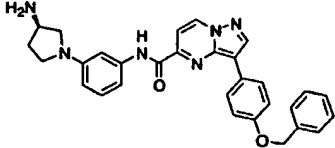
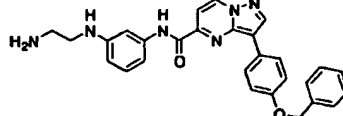
(表1のつづき)

化学式	化合物番号	NMR	融点(°C)
	A-362	—	—
	A-363	—	—
	A-364	—	—

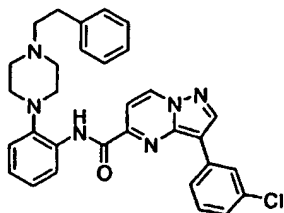
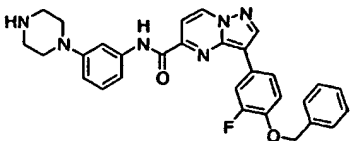
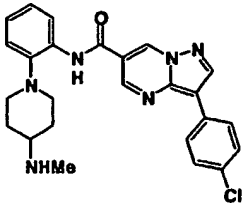
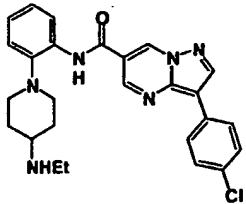
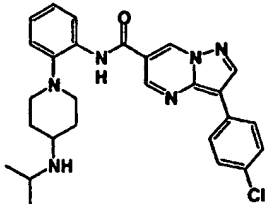
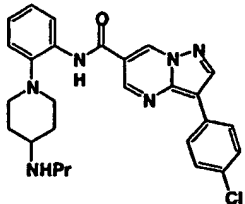
(表2)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-1	-	212-212
	B-2	-	-
	B-3	-	215-217
	B-4	-	-
	B-5	-	193-195
	B-6	-	187-189
	B-7	-	-

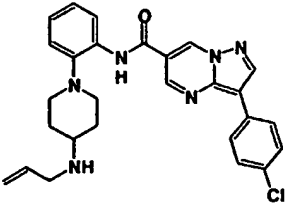
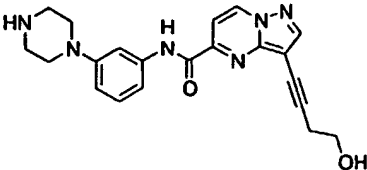
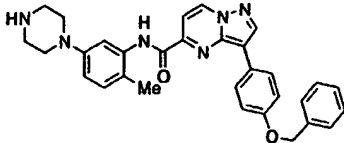
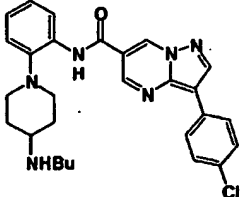
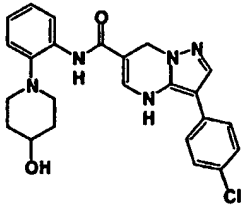
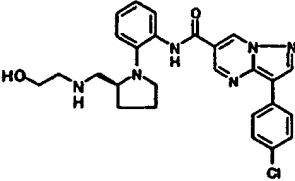
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-8	-	191-192
	B-9	-	206-208
	B-10	-	-
	B-11	-	202-204
	B-12	-	-
	B-13	-	-

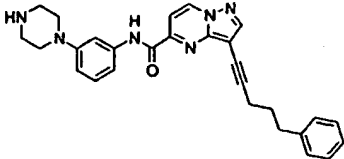
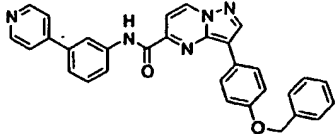
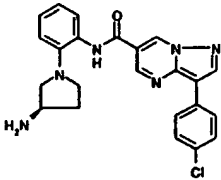
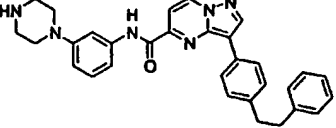
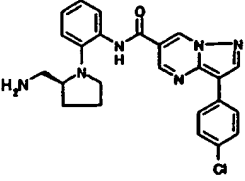
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-14	-	-
	B-15	-	-
	B-16	-	226-228
	B-17	-	234-236
	B-18	-	246-247
	B-19	-	235-237

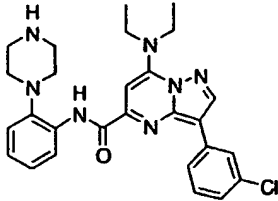
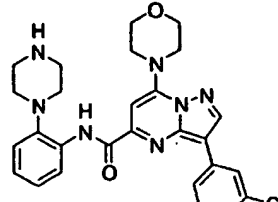
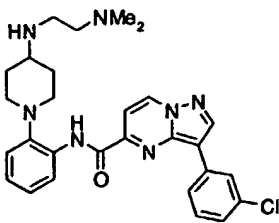
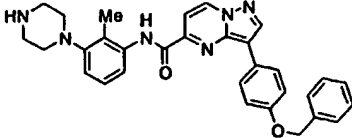
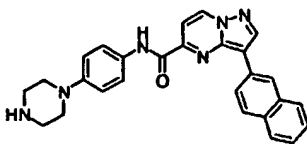
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-20	-	229-230
	B-21	-	-
	B-22	-	-
	B-23	-	222-224
	B-24	-	256-261
	B-25	-	134-136

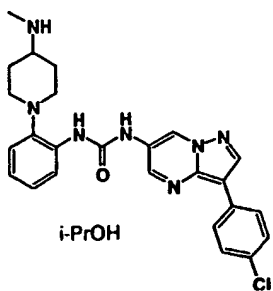
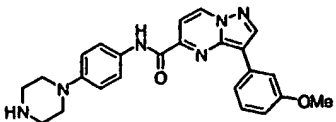
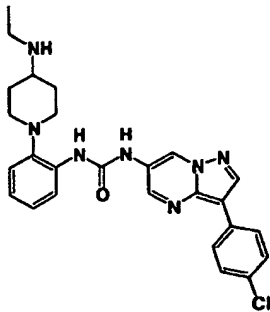
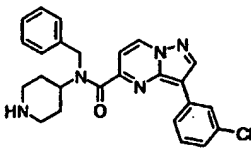
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-26	¹ H-NMR(CDC13) δ : 2.03(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.9Hz), 2.91(2H, t, J=7.5Hz), 6.74(2H, m), 7.02(2H, m), 7.20-7.31(6H, m), 7.57(1H, m), 7.82(1H, d, J=7.2Hz), 8.29(1H, s), 8.81(1H, d, J=7.2 Hz), 9.71 (1H, br-s).	-
	B-27	¹ H-NMR(d6-DMSO) δ : 5.18(2H, s), 7.15(2H, d, J=9.0Hz), 7.30-7.43(3H, m), 7.47-7.50(2H, m), 7.56-7.65(3H, m), 7.72(2H, m), 7.96(1H, m), 8.23(2H, d, J=9.0Hz), 8.32(1H, m), 8.69(2H, m), 8.86(1H, s), 9.33(1H, d, J=7.2Hz), 10.72(1H, s).	-
	B-28	-	184-186
	B-29	¹ H-NMR(CDC13) δ : 3.01(4H, s), 3.03-3.10(4H, m), 3.19-3.27(4H, m), 6.74-6.81(1H, m), 6.95-7.02(1H, m), 7.18-7.38(8H, m), 7.67(1H, t, J=2.1Hz), 7.80(1H, d, J=7.5Hz), 7.92(2H, dt, J=8.4, 1.8Hz), 8.52(1H, s), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 9.64-9.70(1H, br-s).	-
	B-30	-	203-204

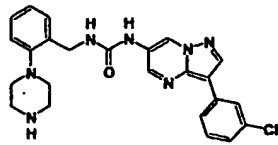
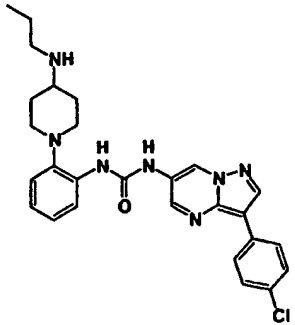
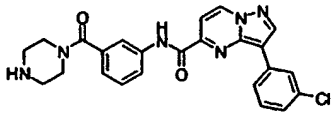
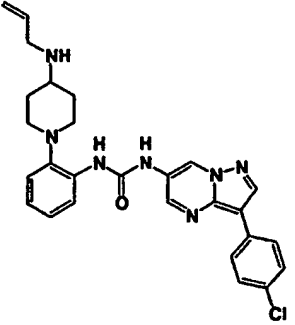
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-31	¹ H-NMR(d ₆ -DMSO) δ : 1.34(6H, t, J=6.9Hz), 2.73(8H, br), 3.97(4H, q, J=6.9Hz), 6.93(1H, s), 7.14-7.34(4H, m), 7.51(1H, t, J=7.8Hz), 8.16(1H, s), 8.25(1H, d, J=7.8Hz), 8.29-8.32(1H, m), 8.82(1H, s), 10.39(1H, br-s).	—
	B-32	—	—
	B-33	¹ H-NMR(CDC ₁₃) δ : 1.22- 1.38(2H, m), 1.80-1.91(2H, m), 2.18(6H, s), 2.28(2H, t, J=6.6Hz), 2.33-2.46(1H, m), 2.51(2H, t, J=6.6Hz), 2.60-2.74(1H, m), 3.02- 3.13(2H, m), 7.11-7.27(3H, m), 7.29-7.35(1H, m), 7.48(1H, t, J=7.8Hz), 7.87-8.00(3H, m), 8.41- 8.47(1H, m), 8.49(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.45-10.51(1H, br-s).	—
	B-34	—	—
	B-35	¹ H-NMR(CDC ₁₃) δ : 3.02- 3.21(8H, m), 7.00(2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 7.47- 7.59(2H, m), 7.69(2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 7.82- 8.03(4H, m), 8.14(1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 8.50(1H, br-s), 8.66(1H, s), 8.88(1H, d, J=6.9Hz), 9.64-9.72(1H, br-s).	—

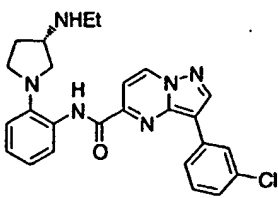
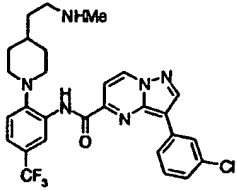
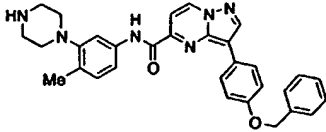
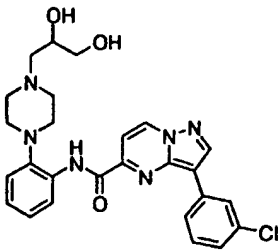
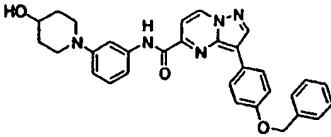
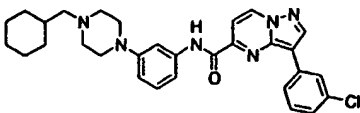
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
 i-PrOH	B-36	—	137-140
	B-37	—	—
	B-38	—	155-157
	B-39	—	—

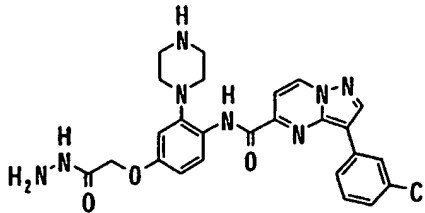
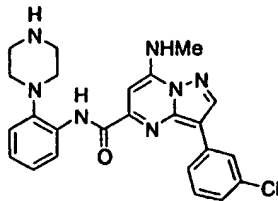
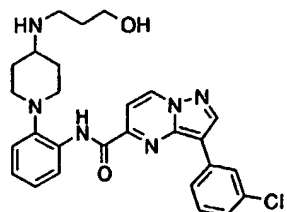
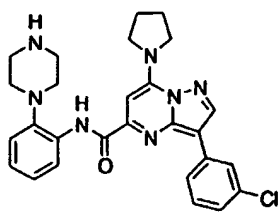
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-40	—	196-197
	B-41	—	151-153
	B-42	—	—
	B-43	—	152-153

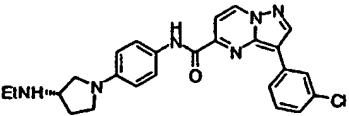
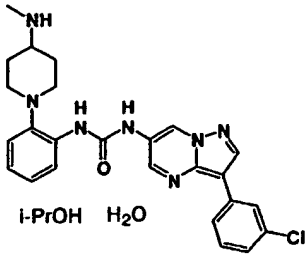
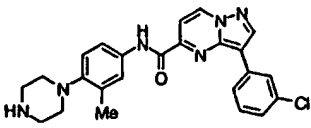
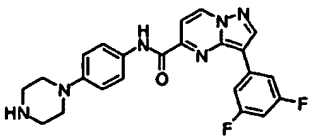
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-44	-	-
	B-45	-	-
	B-46	-	-
	B-47	-	-
	B-48	-	-
	B-49	-	-

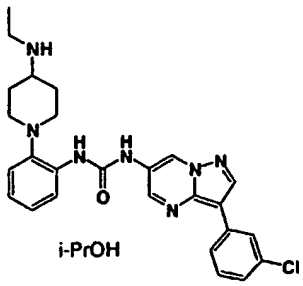
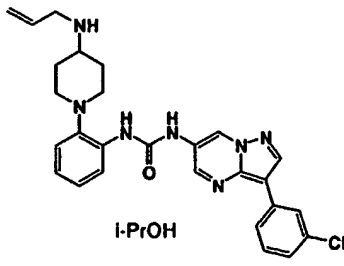
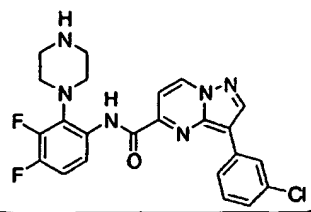
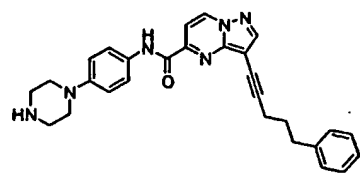
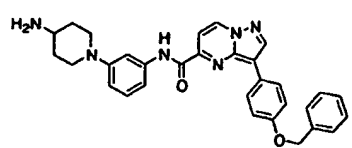
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-50	-	-
	B-51	-	-
	B-52	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.13-1.29 (2H, m), 1.53-1.63 (2H, m), 1.72-2.00 (2H, m), 2.36-2.50 (1H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.58-2.71 (4H, m), 2.99-3.11 (2H, m), 3.76 (2H, br-t, J=5.3Hz), 7.12-7.27 (3H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.8Hz), 8.48 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=7.2Hz), 10.48-10.56 (1H, br-s).	-
	B-53	-	-

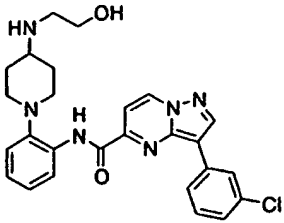
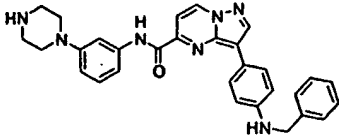
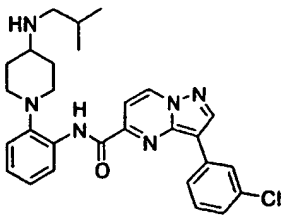
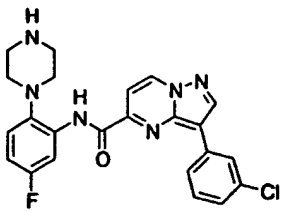
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-54	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.88 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.74 (2H, dq, J=7.2, 1.5Hz), 3.12 (1H, m), 3.34 (1H, m), 3.43-3.58 (3H, m), 6.60 (2H, d, J=9.0Hz), 7.32 (1H, ddd, J=8.4, 2.1, 0.9Hz), 7.44 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.65 (2H, d, J=9.0Hz), 7.85 (1H, dt, J=0.9, 8.4Hz), 7.86 (1H, d, J=7.2Hz), 8.16 (1H, t, J=1.8Hz), 8.53 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=7.2Hz), 9.56 (1H, s).	-
 I-PrOH H ₂ O	B-55	-	117-128 (d)
 Me HN	B-56	-	-
 HN	B-57	-	-

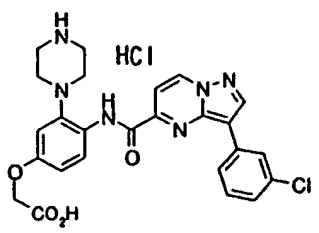
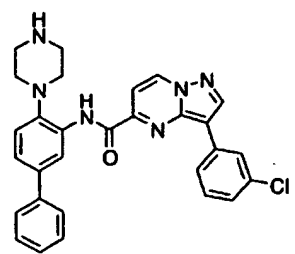
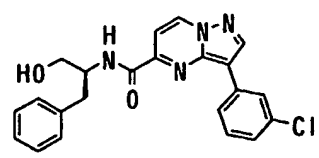
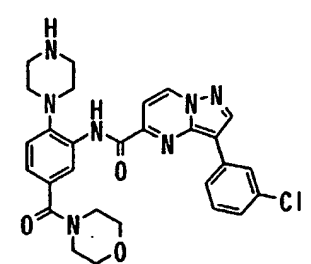
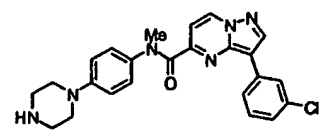
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
 i-PrOH	B-58	—	157-159(d)
 i-PrOH	B-59	—	150-154(d)
	B-60	—	—
	B-61	—	—
	B-62	—	—

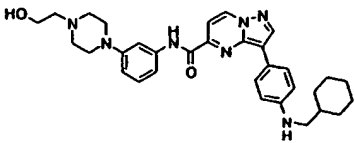
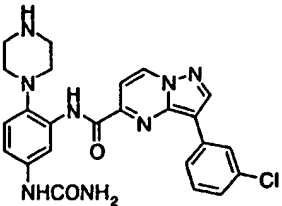
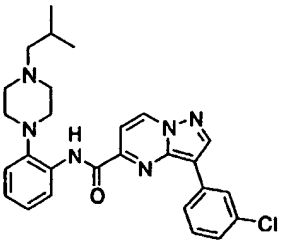
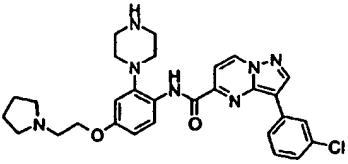
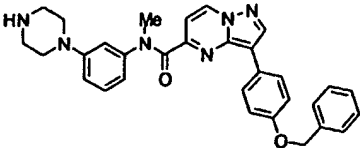
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-63	¹ H-NMR(CDCI ₃) δ : 1.20-1.37(2H, m), 1.78-1.90(2H, m), 2.36-2.50(1H, m), 2.55(2H, br-t, J=5.3Hz), 2.60-2.72(2H, m), 3.02-3.13(2H, m), 3.49(2H, br-t, J=5.3Hz), 7.13-7.28(3H, m), 7.31-7.36(1H, m), 7.47(1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.96(3H, m), 8.44(1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49(1H, s), 8.90(1H, d, J=7.5Hz), 10.48-10.55(1H, br-s).	-
	B-64	¹ H-NMR(CDCI ₃) δ : 3.03-3.07(4H, m), 3.20-3.24(4H, m), 4.23(1H, br), 4.43(2H, br), 6.74-6.83(3H, m), 6.99(1H, m), 7.26-7.45(6H, m), 7.63(1H, t, J=2.1Hz), 7.74(1H, d, J=7.5Hz), 7.82(2H, d, J=8.4Hz), 8.42(1H, s), 8.80(1H, d, J=7.5Hz), 9.66(1H, s).	-
	B-65	¹ H-NMR(CDCI ₃) δ : 0.88(6H, d, J=6.6Hz), 1.19-1.35(2H, m), 1.45-1.65(1H, m), 1.80-1.91(2H, m), 2.24(2H, d, J=6.6Hz), 2.29-2.43(1H, m), 2.61-2.73(2H, m), 3.02-3.13(2H, m), 7.11-7.34(4H, m), 7.48(1H, t, J=7.8Hz), 7.87-8.00(3H, m), 8.41-8.47(1H, m), 8.50(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.45-10.52(1H, br-s).	-
	B-66	¹ H-NMR(d ₆ -DMSO) δ : 2.74(8H, br), 7.02(1H, td, J=8.4, 3.0Hz), 7.33-7.41(2H, m), 7.57(1H, t, J=8.1Hz), 7.76(1H, d, J=7.5Hz), 8.11(1H, s), 8.20-8.24(2H, m), 9.00(1H, s), 9.42(1H, d, J=7.5Hz), 10.48(1H, br-s).	-

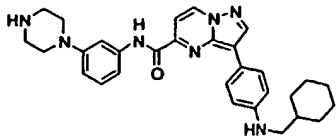
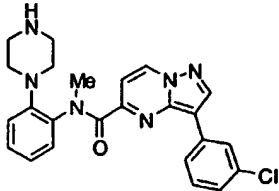
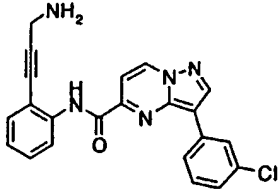
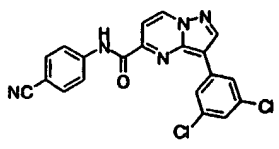
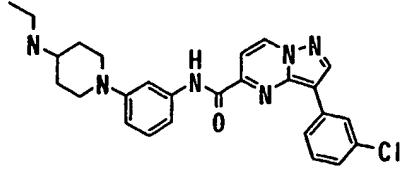
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-67	-	-
	B-68	-	-
	B-69	-	-
	B-70	-	-
	B-71	-	-

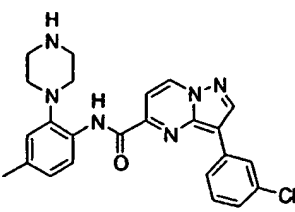
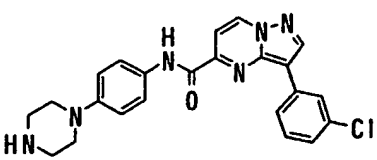
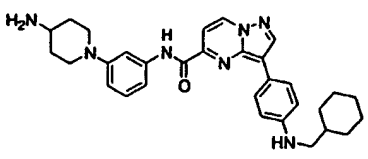
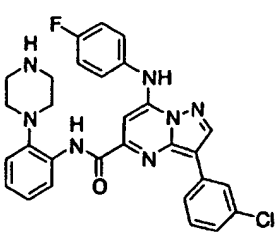
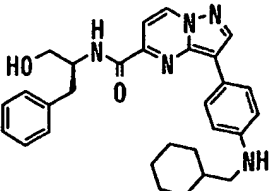
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-72	-	-
	B-73	-	-
	B-74	-	-
	B-75	-	-
	B-76	-	-

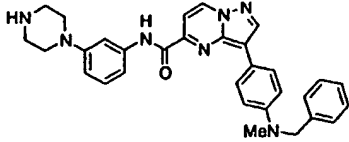
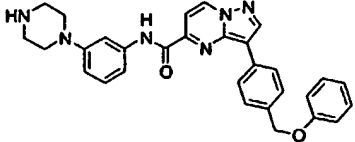
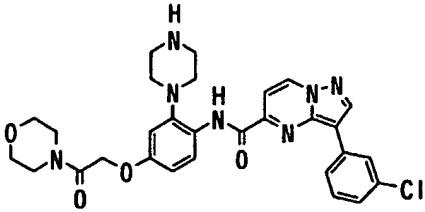
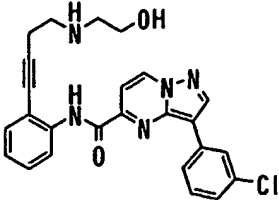
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-77	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.02 (2H, m), 1.22- 1.32 (3H, m), 1.59- 1.90 (5H, m), 3.03- 3.07 (6H, m), 3.22 (4H, m), 6.74-6.78 (3H, m), 7.02 (1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.29 (1H, t, J=7.8Hz), 7.63 (1H, t, J=2.1Hz), 7.74 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (2H, d, J=9.0Hz), 8.42 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz), 9.68 (1H, s).	-
	B-78	-	-
	B-79	-	-
	B-80	-	-
	B-81	-	-

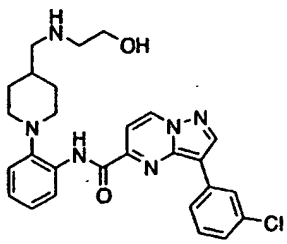
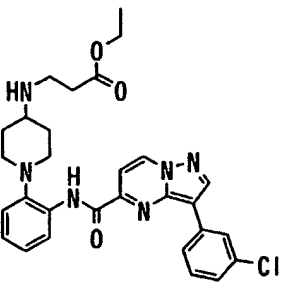
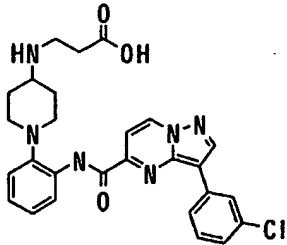
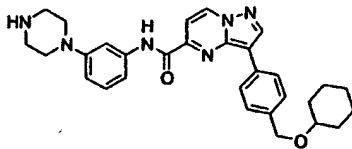
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-82	-	-
	B-83	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ : 3.07 (4H, m), 3.16 (4H, m), 6.99 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.84 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.17 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 8.54 (1H, s), 8.87 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.63 (1H, s).	-
	B-84	-	-
	B-85	$^1\text{H-NMR (d}_6\text{-DMSO)}$ δ : 2.76 (8H, br), 6.90 (1H, s), 7.12-7.62 (9H, m), 8.21 (1H, s), 8.24-8.34 (2H, m), 9.00 (1H, s), 10.43 (1H, br-s).	-
	B-86	-	-

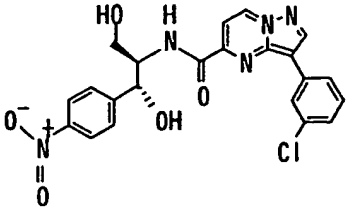
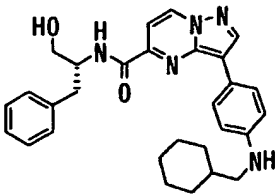
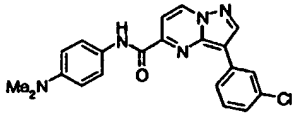
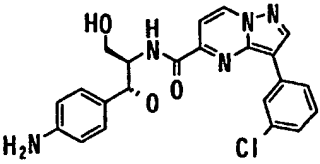
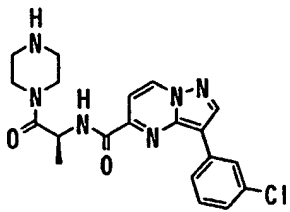
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-87	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.04 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.22 (4H, m), 4.63 (2H, s), 6.75 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=9.0Hz), 6.98 (1H, m), 7.24-7.37 (6H, m), 7.63 (1H, t, J=2.1Hz), 7.73 (1H, d, J=7.5Hz), 7.85 (2H, d, J=9.0Hz), 8.43 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=7.5Hz), 9.66 (1H, br-s).	-
	B-88	-	-
	B-89	-	-
	B-90	-	-

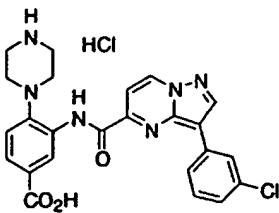
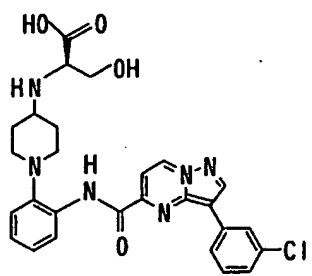
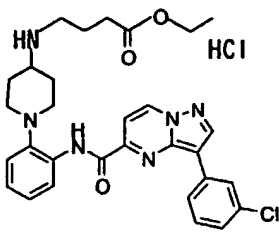
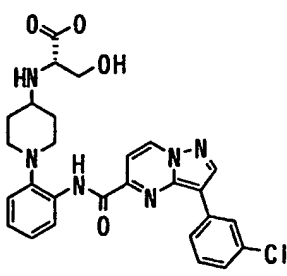
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-91	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.08-1.25(2H, m), 1.30-1.71(3H, m), 1.88(2H, d, J=6.9Hz), 2.56-2.68(4H, m), 3.01-3.11(2H, m), 3.51-3.58(2H, m), 7.13-7.34(4H, m), 7.43(1H, t, J=7.8Hz), 7.89-7.97(2H, m), 7.90(1H, d, J=7.2Hz), 8.40-8.45(1H, m), 8.49(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.57(1H, br-s).	-
	B-92	-	-
	B-93	-	-
	B-94	-	-

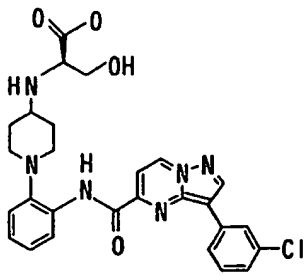
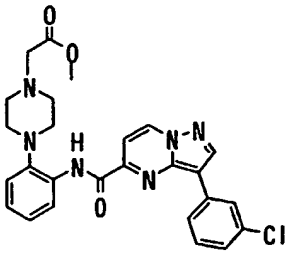
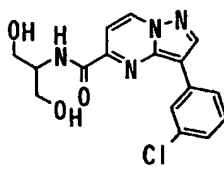
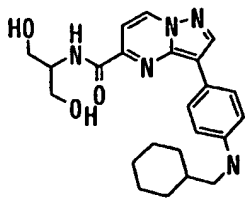
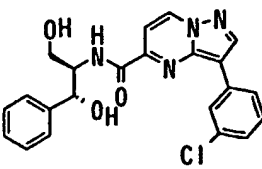
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-95	-	-
	B-96	-	-
	B-97	-	-
	B-98	-	-
	B-99	-	-

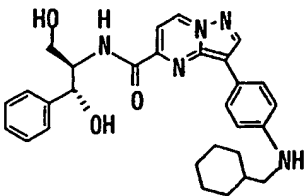
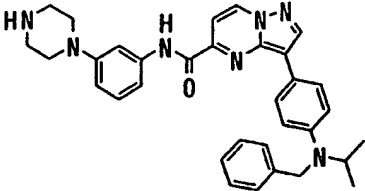
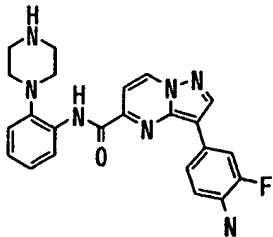
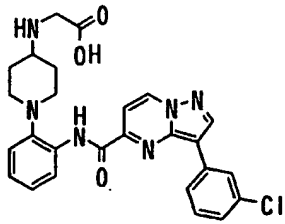
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc(cc4)C(=O)O)cc5ccccc5</chem> HCl	B-100	-	-
 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc(cc4)NC(CO)C(=O)O)cc5ccccc5</chem> HO-C(=O)-CH(OH)-CH ₂ OH	B-101	-	-
 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc(cc4)NCC(C)C(=O)OCC)cc5ccccc5</chem> HCl	B-102	-	-
 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)c2nc3c(ncn3C(=O)Nc4ccc(cc4)NC(CO)C(=O)O)cc5ccccc5</chem> HO-C(=O)-CH(OH)-CH ₂ OH	B-103	-	-

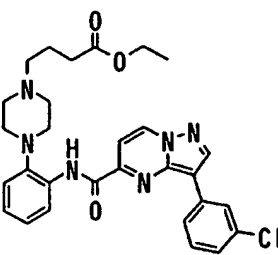
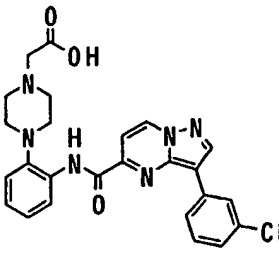
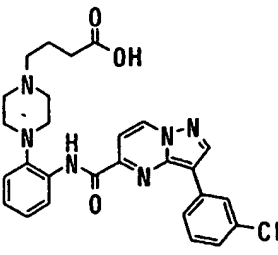
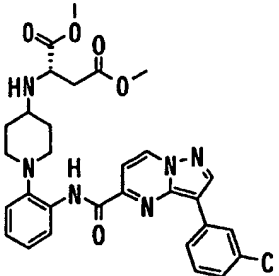
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-104	-	-
	B-105	-	-
	B-106	-	-
	B-107	-	-
	B-108	-	-

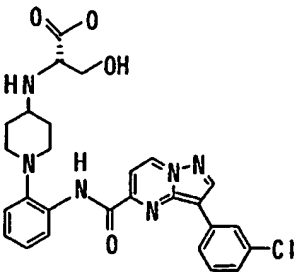
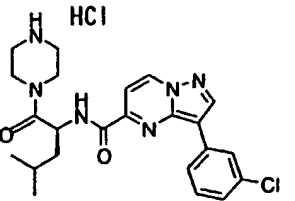
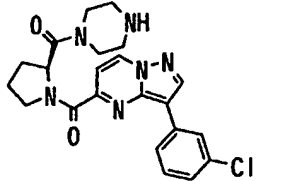
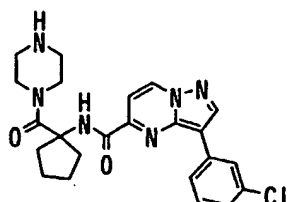
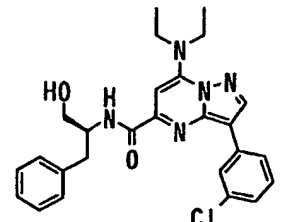
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-109	-	-
	B-110	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ : 1.28(6H, d, J=6.6Hz), 3.05(4H, m), 3.21(4H, m), 4.38(1H, sept, J=6.6Hz), 4.51(2H, s), 6.75(1H, m), 6.87(2H, d, J=9.0Hz), 6.97(1H, m), 7.24-7.34(6H, m), 7.61(1H, m), 7.72(1H, d, J=7.2Hz), 7.79(2H, d, J=9.0Hz), 8.40(1H, s), 8.78(1H, d, J=7.2Hz), 9.64(1H, s).	-
	B-111	-	-
	B-112	-	-

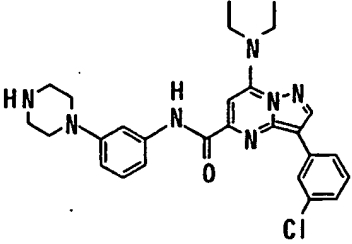
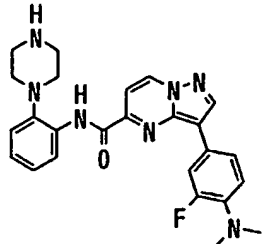
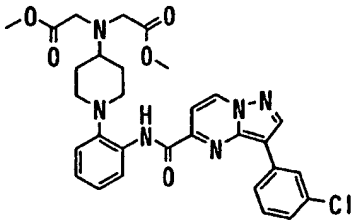
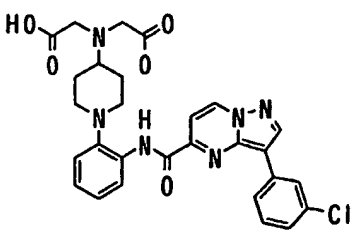
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-113	-	-
	B-114	-	-
	B-115	-	-
	B-116	-	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-117	-	-
	B-118	-	-
	B-119	-	-
	B-120	-	-
	B-121	-	-

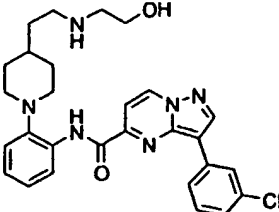
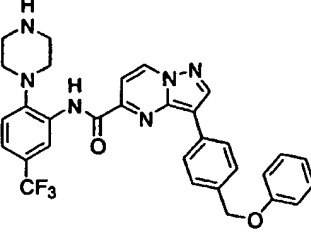
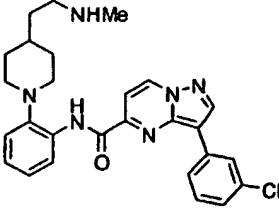
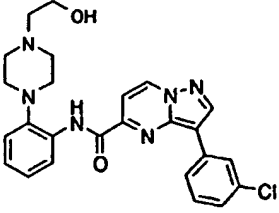
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-122	-	-
	B-123	-	-
	B-124	-	-
	B-125	-	-

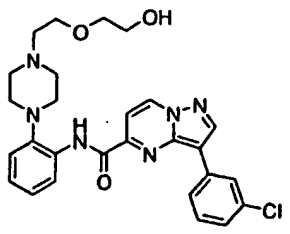
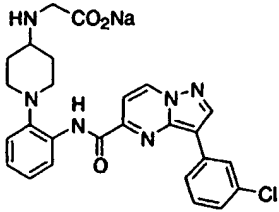
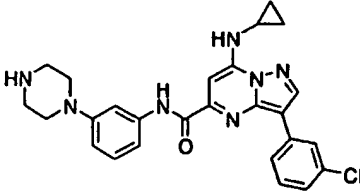
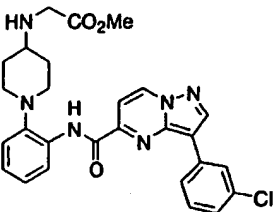
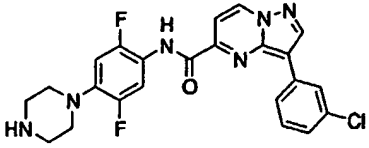
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-126	-	-
	B-127	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 0.99 (2H, m), 1.12- 1.31 (3H, m), 1.64- 1.86 (6H, m), 3.04- 3.07 (7H, m), 3.21- 3.25 (6H, m), 6.76 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.7Hz), 7.04 (1H, m), 7.29 (1H, t, J=7.2Hz), 7.62 (1H, t, J=2.1Hz), 7.73 (1H, d, J=7.2Hz), 7.85 (2H, d, J=8.7Hz), 8.43 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.2Hz), 9.68 (1H, s).	-
	B-128	-	-
	B-129	-	-

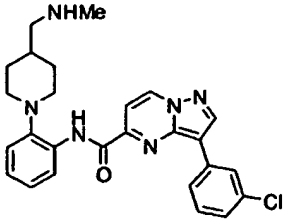
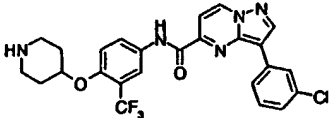
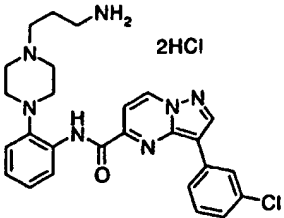
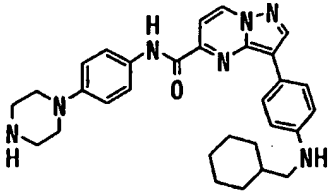
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-130	-	-
	B-131	¹ H-NMR(CDC13) δ : 2.81-2.88(8H, m), 5.15(2H, s), 7.13(2H, d, J=9.0Hz), 7.23(1H, d, J=7.5Hz), 7.32-7.48(6H, m), 7.83-7.88(3H, m), 8.43(1H, s), 8.85-8.88(2H, m), 10.46(1H, s).	-
	B-132	-	-
	B-133	¹ H-NMR(CDC13) δ : 2.01(2H, br-t, J=5.4Hz), 2.29-2.54(4H, br), 2.90(4H, t, J=4.7Hz), 3.45(2H, t, J=5.4Hz), 7.13-7.33(4H, m), 7.43(1H, t, J=8.1Hz), 7.85(1H, dt, J=7.5, 1.4Hz), 7.89(1H, d, J=7.2Hz), 7.94(1H, t, J=1.8Hz), 8.45(1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48(1H, s), 8.89(1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.58(1H, br-s).	-

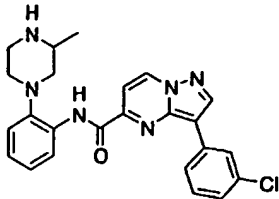
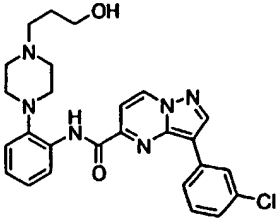
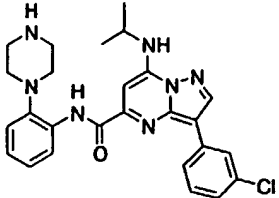
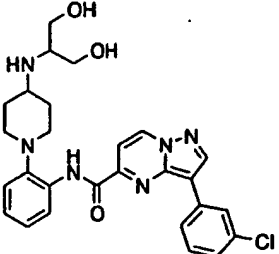
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点 (°C)
	B-134	-	-
	B-135	-	-
	B-136	-	-
	B-137	-	-
	B-138	-	-

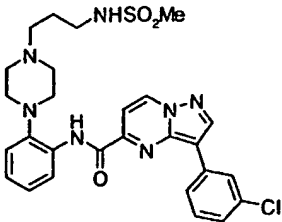
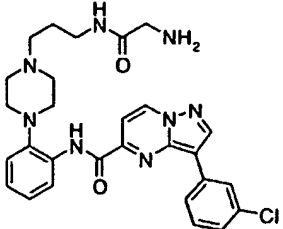
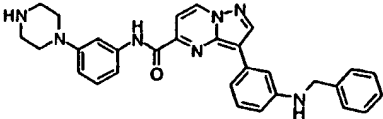
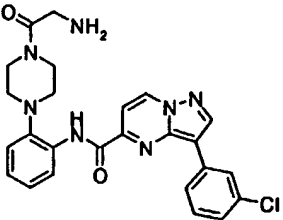
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-139	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.08-1.25 (2H, m), 1.30-1.67 (3H, m), 1.84 (2H, d, J=6.6Hz), 2.30 (3H, s), 2.56-2.68 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 7.13-7.34 (4H, m), 7.44 (1H, t, J=8.1Hz), 7.89 (1H, d, J=7.2Hz), 7.91-7.97 (2H, m), 8.42 (1H, br-d, J=7.2Hz), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.50-10.57 (1H, br-s).	-
	B-140	-	-
	B-141	-	-
	B-142	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ : 0.80-2.00 (11H, m), 2.91 (2H, t, J=6.0Hz), 3.28 (8H, m), 5.76 (1H, br), 6.68 (2H, d, J=9.0Hz), 7.06 (2H, d, J=9.3Hz), 7.51 (1H, d, J=7.2Hz), 7.75 (2H, d, J=9.3Hz), 7.97 (2H, d, J=9.0Hz), 8.70 (1H, s), 8.87 (2H, br), 9.23 (1H, d, J=7.2Hz), 10.37 (1H, s).	-

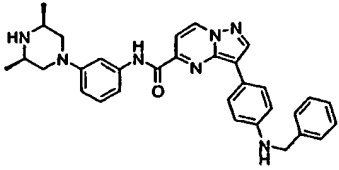
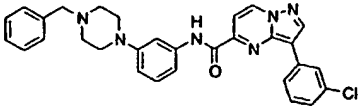
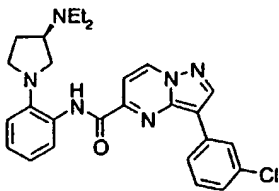
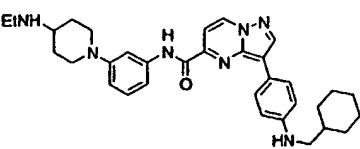
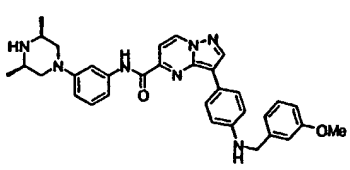
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-143	—	—
	B-144	—	—
	B-145	—	—
	B-146	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.24-1.41 (2H, m), 1.74-1.86 (2H, m), 2.40-2.52 (1H, m), 2.60-2.73 (3H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.42 (1H, dd, J=10.7, 4.8Hz), 3.53 (1H, dd, J=10.7, 4.8Hz), 7.13-7.28 (3H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8.1Hz), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.8Hz), 8.50 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.54 (1H, br-s).	—

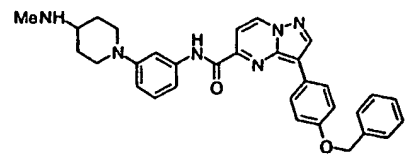
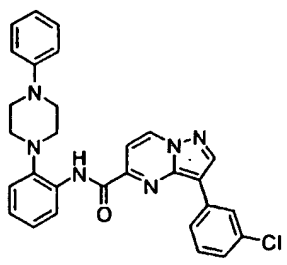
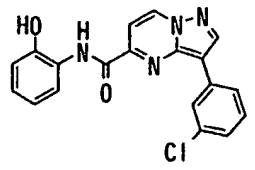
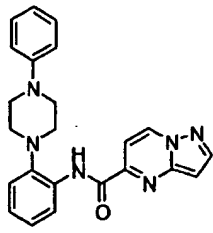
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-147	¹ H-NMR (d6-DMSO) δ : 1.40 (2H, m), 1.78 (2H, t, J=6.9Hz), 2.30 (4H, br), 2.78-2.87 (6H, m), 2.85 (3H, s), 6.89 (1H, t, J=5.4Hz), 7.15-7.30 (3H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, t, J=8.1Hz), 7.75 (1H, d, J=7.2Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.29-8.32 (1H, m), 8.93 (1H, s), 9.42 (1H, d, J=7.2Hz), 10.40 (1H, br-s).	-
	B-148	-	-
	B-149	-	-
	B-150	-	-

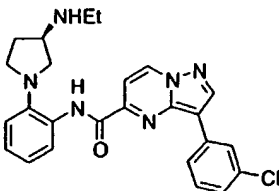
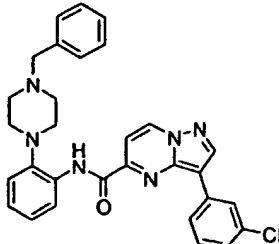
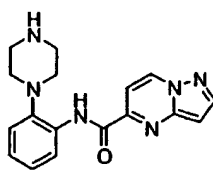
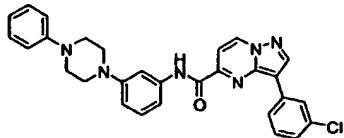
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-151	-	-
	B-152	-	-
	B-153	-	-
	B-154	-	-
	B-155	-	-

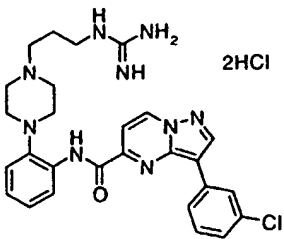
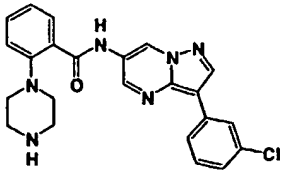
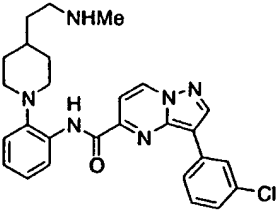
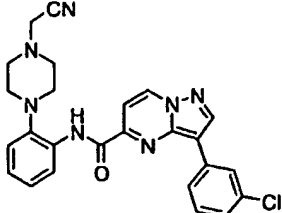
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-156	-	-
	B-157	-	-
	B-158	-	-
	B-159	-	-

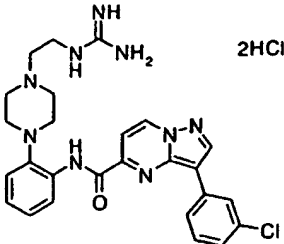
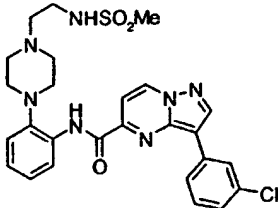
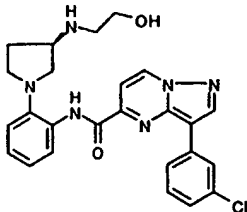
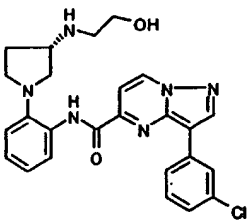
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-160	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.89 (3H, d, J=7.2Hz), 1.49-1.64 (1H, m), 2.03- 2.17 (1H, m), 2.30- 2.50 (2H, m), 2.86- 2.96 (1H, m), 3.11- 3.33 (4H, m), 7.11- 7.21 (3H, m), 7.29- 7.35 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-7.94 (2H, m), 7.98 (1H, t, J=1.8Hz), 8.33-8.41 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=6.9Hz), 10.30-10.38 (1H, br-s).	-
	B-161	-	-
	B-162	-	-
	B-163	-	-

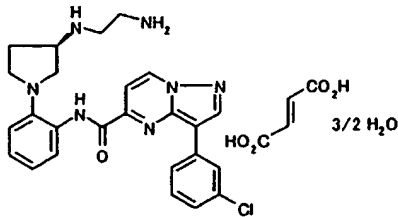
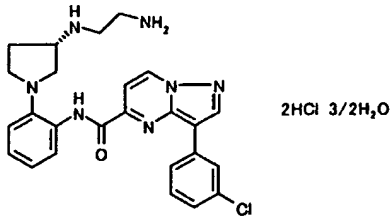
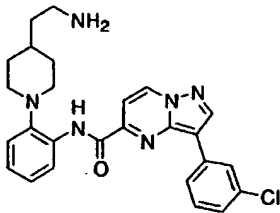
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-164	—	—
	B-165	—	269-271
	B-166	¹ H-NMR(CDC13) δ : 0.83 (2H, q, J=7.2Hz), 1.08-1.35 (3H, m), 1.53- 1.63 (2H, m), 2.33- 2.40 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.55-2.67 (2H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 7.13- 7.32 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87-7.97 (3H, m), 8.39-8.45 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.51- 10.57 (1H, br-s).	—
	B-167	—	—

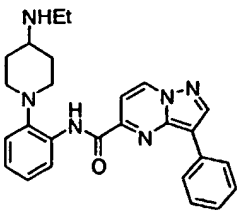
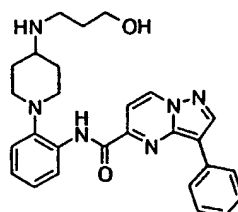
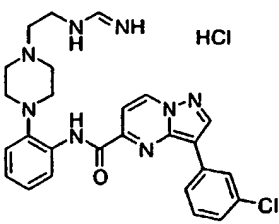
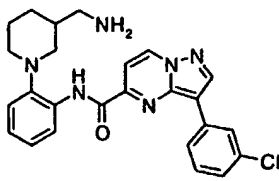
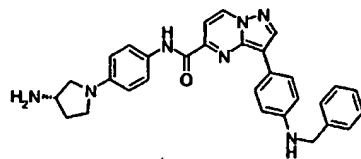
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-168	-	-
	B-169	-	-
	B-170	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.53-1.63 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.16-3.28 (4H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 7.14-7.18 (3H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 7.98 (1H, t, J=1.8Hz), 8.36-8.39 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.35 (1H, br-s).	125-127
	B-171	-	124-125

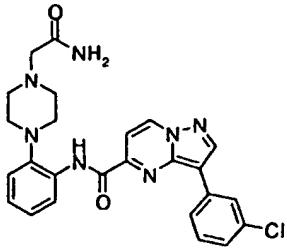
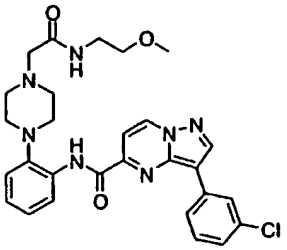
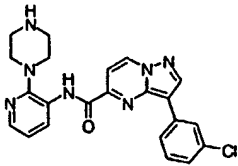
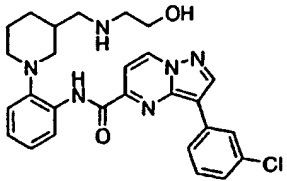
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-172	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.58-1.66 (1H, m), 1.92-1.99 (1H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.68-2.72 (1H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.17-3.25 (2H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 6.40 (2H, s), 7.01 (1H, t, J=6.9Hz), 7.10-7.19 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=7.8Hz), 7.53 (1H, t, J=7.8Hz), 7.72 (1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.18 (1H, d, J=1.5Hz), 8.24 (1H, d, J=7.2Hz), 9.00 (1H, d, J=1.8Hz), 9.40 (1H, dd, J=7.2, 2.1Hz), 10.33 (1H, s).	151-152
	B-173	—	160-162
	B-174	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.77 (2H, q, J=7.2Hz), 1.07-1.37 (3H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.4Hz), 2.55-2.66 (2H, m), 2.98-3.07 (2H, m), 7.13-7.33 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=7.8Hz), 7.83-7.96 (3H, m), 8.40-8.45 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.51-10.57 (1H, br-s).	—

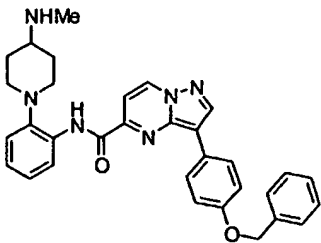
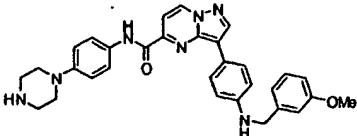
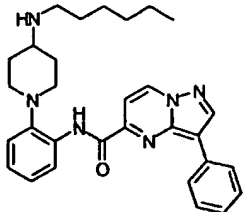
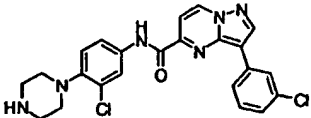
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-175	-	-
	B-176	-	-
	B-177	-	-
	B-178	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 0.80-0.97(1H, m), 1.23-1.65(4H, m), 2.28-2.58(4H, m), 2.95-3.16(2H, m), 7.10-7.27(3H, m), 7.30-7.36(1H, m), 7.40-7.48(1H, m), 7.82-7.87(2H, m), 7.91(1H, d, J=7.2Hz), 8.44(1H, s), 8.47-8.53(1H, m), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.47-10.54(1H, br-s).	-
	B-179	-	-

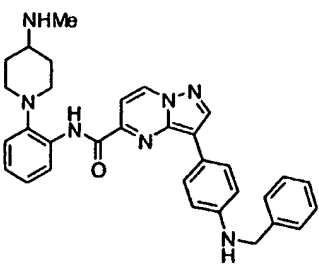
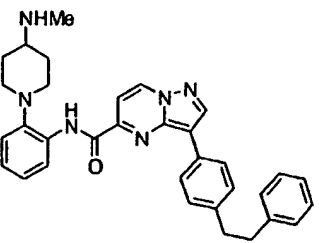
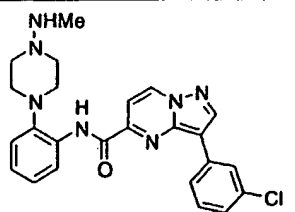
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-180	-	-
	B-181	-	-
	B-182	-	-
	B-183	-	-

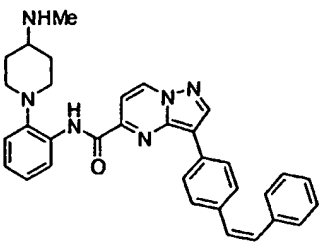
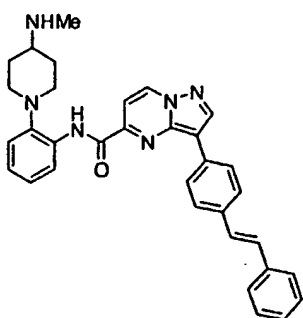
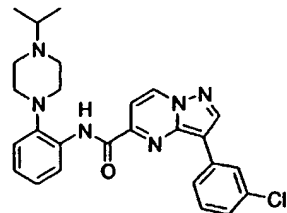
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-184	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17-1.35 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 2.19-2.32 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.58-2.71 (2H, m), 3.00-3.12 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.11-7.23 (5H, m), 7.31-7.51 (5H, m), 7.85 (1H, d, J=7.2Hz), 7.90 (2H, dt, J=9.0, 2.1Hz), 8.41 (1H, s), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.84 (1H, d, J=7.2Hz), 10.44-10.51 (1H, br-s).	-
	B-185	-	-
	B-186	-	-
	B-187	-	-

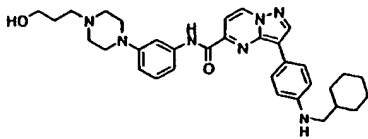
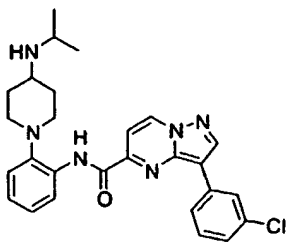
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-188	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.21-1.38 (2H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.21-2.38 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.57-2.70 (2H, m), 3.01-3.11 (2H, m), 4.39 (2H, s), 6.80 (2H, dt, J=8.7, 2.1Hz), 7.10-7.45 (8H, m), 7.77 (2H, dt, J=8.7, 2.1Hz), 7.81 (1H, d, J=7.2Hz), 8.37 (1H, s), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.81 (1H, d, J=7.2Hz), 10.44-10.51 (1H, br-s).	-
	B-189	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.16-1.35 (2H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 2.16-2.33 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.58-2.71 (2H, m), 2.94-3.13 (6H, m), 7.11-7.40 (10H, m), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz), 7.91 (2H, br-d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.47 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=7.5Hz), 10.45-10.53 (1H, br-s).	-
	B-190	-	-

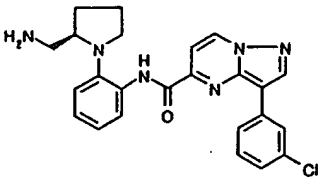
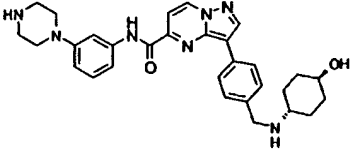

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-191	¹ H-NMR(CDC13) δ : 1.15-1.32(2H, m), 1.79-1.91(2H, m), 2.18-2.34(1H, m), 2.23(3H, s), 2.58-2.70(2H, m), 2.99-3.10(2H, m), 6.61(1H, d, J=12.2Hz), 6.67(1H, d, J=12.2Hz), 7.11-7.39(10H, m), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, d, J=7.2Hz), 7.86(2H, dt, J=8.4, 1.8Hz), 8.41-8.47(1H, m), 8.47(1H, s), 8.85(1H, d, J=7.2Hz), 10.40-10.48(1H, br-s).	-
	B-192	¹ H-NMR(CDC13) δ : 1.19-1.36(2H, m), 1.81-1.92(2H, m), 2.14-2.32(1H, m), 2.18(3H, s), 2.59-2.71(2H, m), 3.02-3.14(2H, m), 7.12-7.32(7H, m), 7.34-7.42(1H, m), 7.51-7.58(2H, m), 7.69(2H, d, J=8.4Hz), 7.89(1H, d, J=7.5Hz), 7.98(2H, d, J=8.4Hz), 8.45-8.50(1H, m), 8.44(1H, s), 8.87(1H, d, J=7.5Hz), 10.48-10.54(1H, br-s).	-
	B-193	¹ H-NMR(CDC13) δ : 0.74(6H, d, J=6.6Hz), 2.14(1H, quint, J=6.6Hz), 2.36-2.54(1H, br), 2.92(4H, br-t, J=4.8Hz), 7.13-7.33(4H, m), 7.41(1H, t, J=7.8Hz), 7.85-7.93(2H, m), 8.01(1H, t, J=1.8Hz), 8.40-8.46(1H, m), 8.51(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 10.42-10.59(1H, br-s).	-

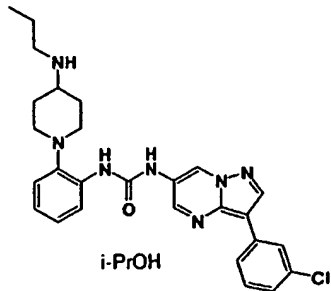
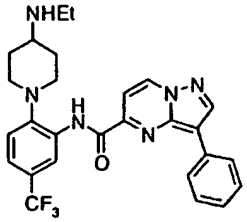
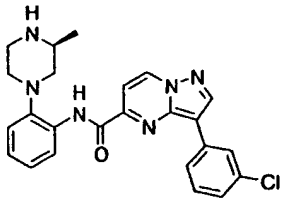
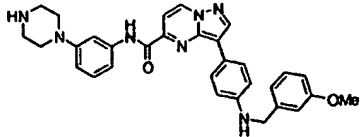
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-194	-	-
	B-195	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ :</p> <p>0.91 (6H, d, J=6.0Hz), 1.12-1.30 (2H, m), 1.79- 1.91 (2H, m), 2.39- 2.54 (1H, m), 2.60- 2.82 (3H, m), 3.02- 3.12 (2H, m), 7.13- 7.36 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88-7.99 (3H, m), 8.42-8.47 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.48- 10.54 (1H, br-s).</p>	-

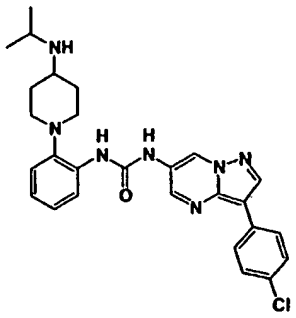
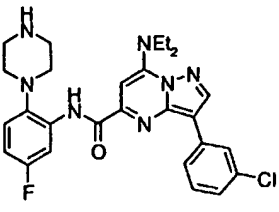
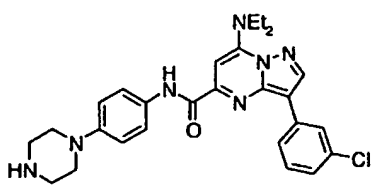
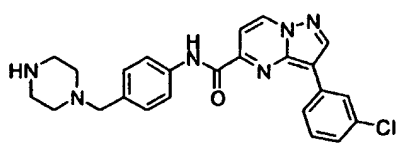
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-196	¹ H-NMR(CDC13) δ: 1.57-1.66(1H, m), 1.70-1.87(2H, m), 2.02-2.13(1H, m), 2.54-2.61(1H, m), 2.64-2.70(1H, m), 2.81-2.89(1H, m), 3.41-3.50(2H, m), 7.13-7.23(2H, m), 7.27-7.35(2H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.80(1H, t, J=1.8Hz), 7.89(1H, d, J=7.5Hz), 7.81-7.93(1H, m), 8.46(1H, s), 8.51(1H, dd, J=7.5, 1.8Hz), 8.87(1H, d, J=7.2Hz), 10.66(1H, s).	168-170
	B-197	-	-
 <p>HCl CH₃OH</p>	B-198	¹ H-NMR(CDC13) δ: 1.72-1.84(2H, m), 2.15-2.24(1H, m), 2.78-2.95(5H, m), 3.52-3.63(3H, m), 3.91-4.00(1H, m), 5.14-5.20(1H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.40(1H, d, J=7.2Hz), 7.58(1H, t, J=7.8Hz), 7.74(1H, d, J=7.2Hz), 8.10(1H, s), 8.16-8.22(2H, m), 8.58(1H, br-s), 8.73(1H, br-s), 8.99(1H, s), 9.42(1H, d, J=7.2Hz), 10.39(1H, s).	118-121

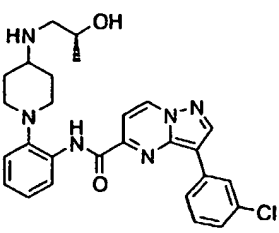
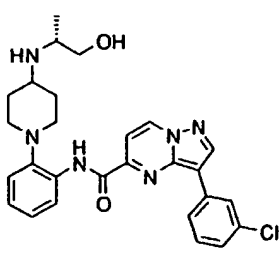
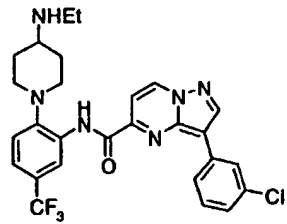
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
 i-PrOH	B-199	-	152-155
 CF ₃	B-200	-	-
	B-201	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.93 (3H, d, J=6.0Hz), 2.39-2.48 (1H, m), 2.62- 2.94 (6H, m), 7.11- 7.28 (3H, m), 7.31- 7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=8.1Hz), 7.84- 7.93 (3H, m), 8.46 (1H, s), 8.47-8.53 (1H, m), 8.88 (1H, d, J=7.5Hz), 10.54-10.62 (1H, br-s).	-
	B-202	-	-

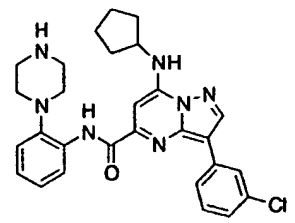
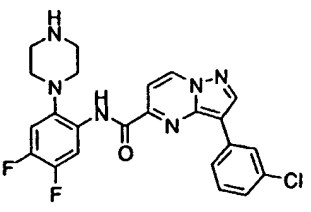
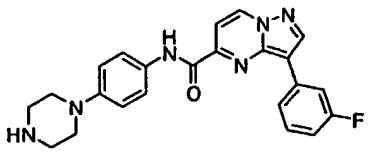
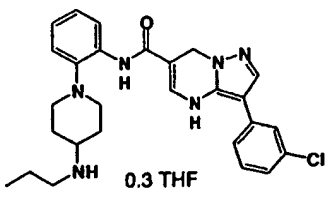
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-203	-	>300
	B-204	-	-
	B-205	-	-
	B-206	-	-

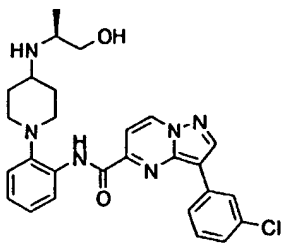
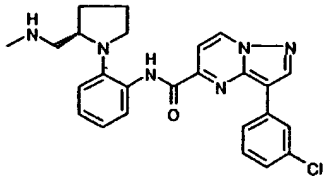
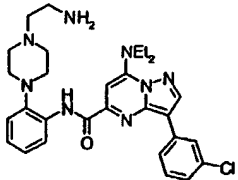
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-207	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09 (3H, d, J=6.3Hz), 1.15-1.32 (2H, m), 1.75- 1.87 (2H, m), 2.07 (1H, dd, J=11.7, 9.6Hz), 2.26-2.39 (1H, m), 2.55- 2.70 (3H, m), 3.00- 3.11 (2H, m), 3.46- 3.59 (1H, m), 7.13- 7.27 (3H, m), 7.30- 7.36 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87- 7.95 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.5Hz), 10.49- 10.56 (1H, br-s).	-
	B-208	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, d, J=6.3Hz), 1.20-1.37 (2H, m), 1.71- 1.86 (2H, m), 2.37- 2.50 (1H, m), 2.60- 2.72 (3H, m), 2.99- 3.12 (3H, m), 3.41 (1H, dd, J=10.2, 4.2Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 7.30- 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8.1Hz), 7.88- 7.97 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47- 10.54 (1H, br-s).	-
	B-209	-	-

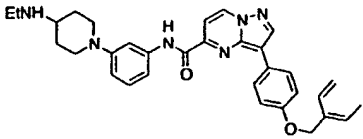
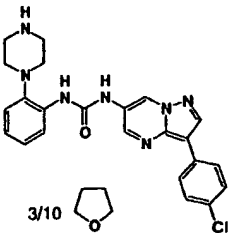
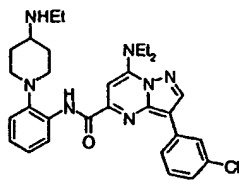
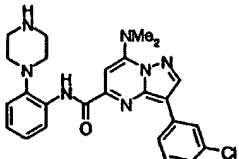
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-210	-	-
	B-211	-	-
	B-212	-	-
	B-213	-	507-509

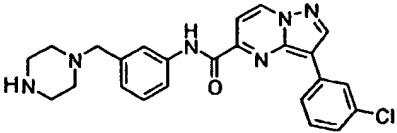
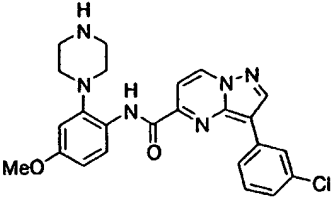
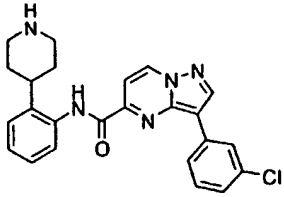
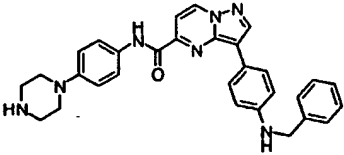
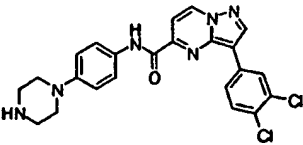
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-214	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.91 (3H, d, J=6.3Hz), 1.20-1.37 (2H, m), 1.71- 1.86 (2H, m), 2.37- 2.50 (1H, m), 2.60- 2.72 (3H, m), 2.99- 3.12 (3H, m), 3.41 (1H, dd, J=10.2, 4.2Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 7.30- 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t, J=8.1Hz), 7.88- 7.97 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47- 10.54 (1H, br-s).	-
	B-215	-	97-98
	B-216	-	-

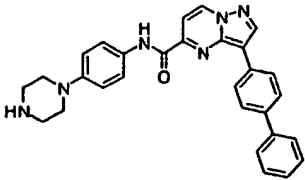
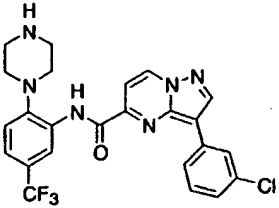
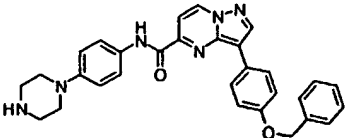
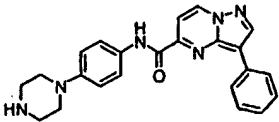
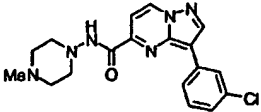
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-217	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.15 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.53 (2H, m), 2.03 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.73 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.84 (2H, m), 3.76 (2H, m), 5.16 (1H, s), 6.78 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.15 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.27 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.33-7.45 (3H, m), 7.49 (2H, m), 7.63 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.92 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.46 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=7.5 Hz), 9.63 (1H, s).	-
 3/10	B-218	-	183-184
	B-219	-	-
	B-220	-	-

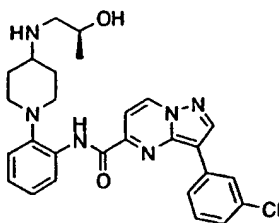
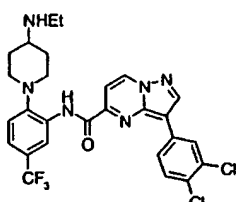
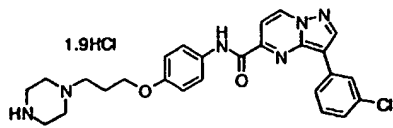
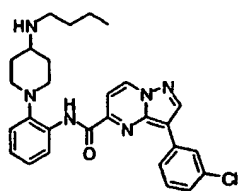
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-221	-	-
	B-222	-	-
	B-223	-	-
	B-224	-	-
	B-225	-	-

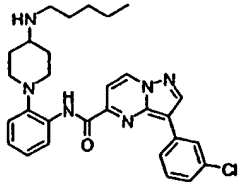
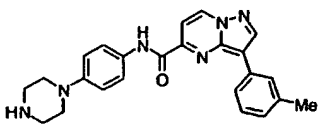
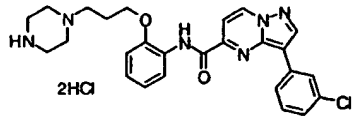
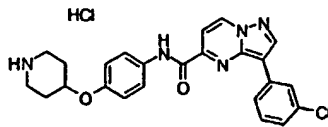
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-226	-	-
	B-227	$^1\text{H-NMR (d6-DMSO)} \delta :$ 2.78 (4H, br), 2.82 (4H, br), 7.38-7.41 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.54-7.59 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.68 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.43 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.31 (1H, br-s).	-
	B-228	-	-
	B-229	-	-
	B-230	-	-

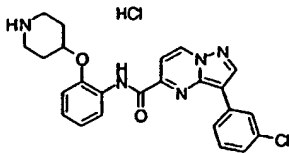
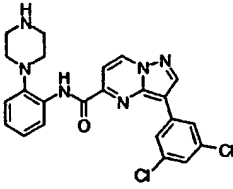
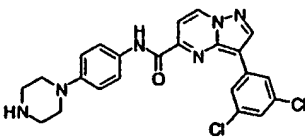
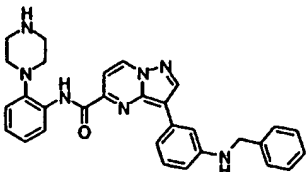
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-231	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.09 (3H, d, J=6.3Hz), 1.15-1.32 (2H, m), 1.75- 1.87 (2H, m), 2.07 (1H, dd, J=11.7, 9.6Hz), 2.26-2.39 (1H, m), 2.55- 2.70 (3H, m), 3.00- 3.11 (2H, m), 3.46- 3.59 (1H, m), 7.13- 7.27 (3H, m), 7.30- 7.36 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.8Hz), 7.87- 7.95 (3H, m), 8.44 (1H, br-d, J=7.5Hz), 8.48 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.5Hz), 10.49- 10.56 (1H, br-s).	-
	B-232	-	-
	B-233	-	-
	B-234	-	-

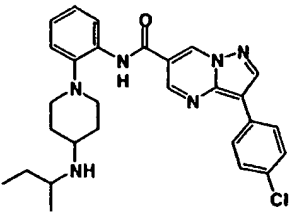
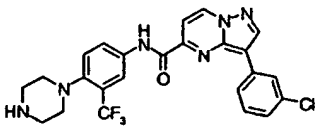
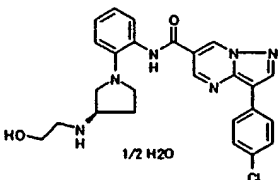
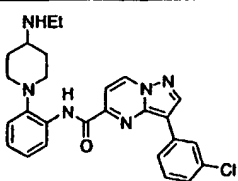
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-235	-	-
	B-236	-	-
	B-237	-	-
	B-238	<p>¹H-NMR (d₆-DMSO+CD₃OD)</p> <p>δ : 1.78-1.94 (2H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 3.23-3.34 (2H, m), 4.62-4.72 (1H, m), 7.10 (2H, d, J=8.7Hz), 7.37 (1H, d, J=9.0Hz), 7.54 (1H, t, J=7.5Hz), 7.67 (1H, d, J=7.5Hz), 7.77 (2H, d, J=8.7Hz), 8.27 (1H, d, J=9.0Hz), 8.35 (1H, s), 8.96 (1H, s), 9.31 (1H, d, J=7.5Hz).</p>	-

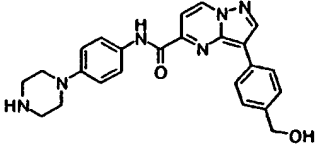
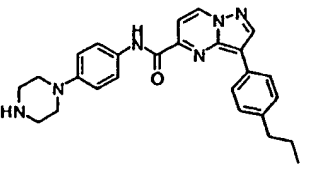
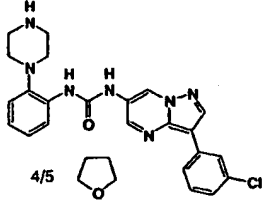
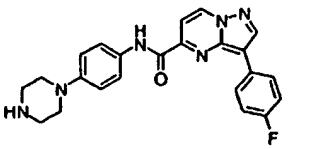
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-239	¹ H-NMR (d6-DMSO) δ : 1.71-1.90 (2H, m), 2.07-2.19 (2H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 4.76-4.85 (1H, m), 7.08 (1H, t, J=7.8Hz), 7.20 (1H, t, J=7.8Hz), 7.26 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8Hz), 7.59 (1H, t, J=7.8Hz), 7.76 (1H, d, J=7.2Hz), 8.11 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=7.8Hz), 8.31 (1H, d, J=7.8Hz), 8.60 (2H, br), 9.01 (1H, s), 9.44 (1H, d, J=7.2Hz), 10.18 (1H, br-s).	-
	B-240	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.77-2.90 (8H, m), 7.14-7.30 (3H, m), 7.34 (1H, t, J=1.8Hz), 7.85-7.94 (3H, m), 8.42-8.48 (1H, m), 8.48 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=7.2Hz), 10.52-10.60 (1H, br-s).	-
	B-241	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 3.02-3.21 (8H, m), 7.00 (2H, d, J=8.7Hz), 7.34 (1H, t, J=1.8Hz), 7.71 (2H, d, J=8.7Hz), 7.89 (1H, d, J=7.2Hz), 7.99 (2H, d, J=1.8Hz), 8.54 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 9.59-9.66 (1H, br-s).	-
	B-242	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.84 (8H, s), 4.18-4.32 (1H, br), 4.35-4.42 (2H, br-s), 6.62-6.69 (1H, m), 7.06-7.41 (11H, m), 7.85 (1H, d, J=7.2Hz), 8.39 (1H, s), 8.50 (1H, br-d, J=7.2Hz), 8.84 (1H, d, J=7.2Hz), 10.54-10.62 (1H, br-s).	-

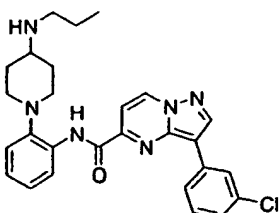
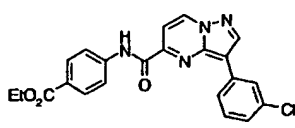
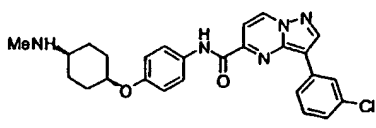
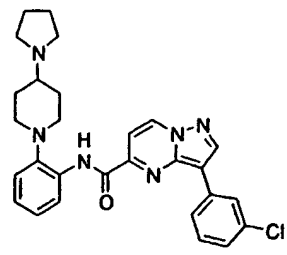
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-243	—	229-231
	B-244	¹ H-NMR (d ₆ -DMSO) δ : 2.79 (4H, br), 2.81 (4H, br), 7.35 (1H, d, J=8.1Hz), 7.52 (1H, t, J=8.1Hz), 7.59 (1H, d, J=8.4Hz), 7.65 (1H, d, J=6.9Hz), 8.11 (1H, d, J=8.4Hz), 8.25 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.1Hz), 8.36 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.38 (1H, d, J=6.9Hz), 10.89 (1H, br-s).	—
	B-245	—	164-165
	B-246	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.99 (3H, t, J=7.2Hz), 1.14-1.30 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.31-2.49 (1H, m), 2.45 (2H, q, J=7.2Hz), 2.60-2.71 (2H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 7.11-7.28 (3H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.45-7.52 (1H, m), 7.88-7.96 (3H, m), 8.43-8.48 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, d, J=7.2Hz), 10.49-10.55 (1H, br).	—

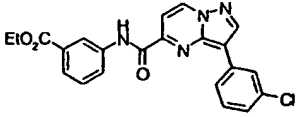
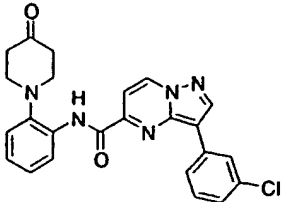
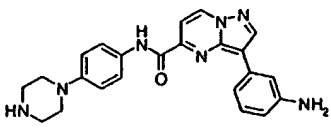
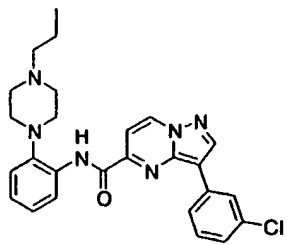
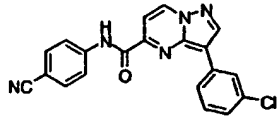
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-247	-	-
	B-248	-	-
	B-249	-	120-140
	B-250	-	-

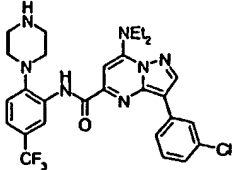
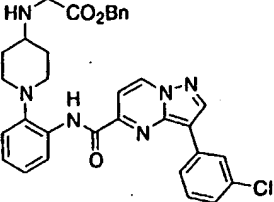
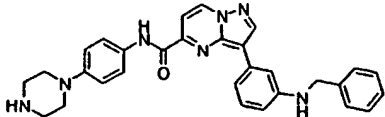
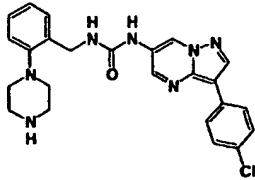
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-251	¹ H-NMR(CDC13) δ : 0.85 (3H, t, J=7.4Hz), 1.17-1.44 (4H, m), 1.81- 1.92 (2H, m), 2.33- 2.42 (3H, m), 2.60- 2.72 (2H, m), 3.02- 3.12 (2H, m), 7.13- 7.35 (4H, m), 7.48 (1H, t, J=7.8Hz), 7.88- 7.97 (3H, m), 8.42- 8.47 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=7.2Hz), 10.47- 10.53 (1H, br-s).	-
	B-252	-	-
	B-253	-	-
	B-254	-	-

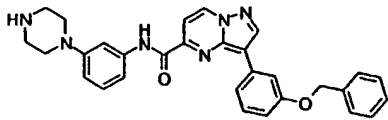
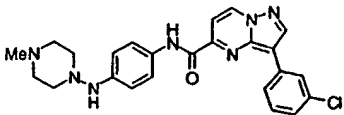
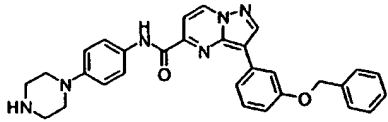
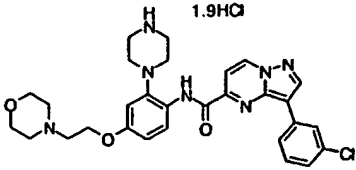
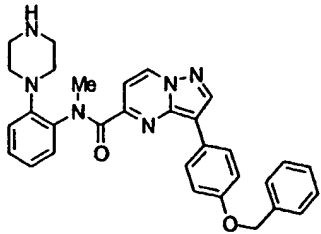
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-255	-	-
	B-256	-	-
	B-257	-	-
	B-258	-	-
	B-259	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.36 (1H, ddd, J=7.2, 2.1, 1.2Hz), 7.47 (1H, t, J=7.8Hz), 7.74 (2H, d, J=9.0Hz), 7.80 (1H, dt, J=7.8, 1.2Hz), 7.85 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.92 (2H, d, J=9.0Hz), 8.17 (1H, t, J=2.1Hz), 8.92 (1H, d, J=7.2Hz), 9.93 (1H, s).	-

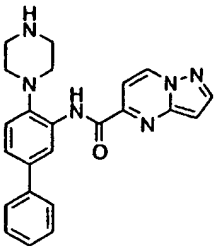
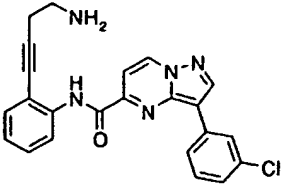
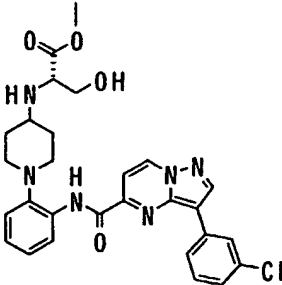
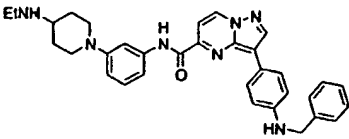
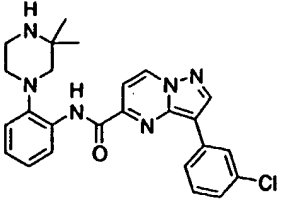
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-260	-	-
	B-261	-	-
	B-262	<p>¹H-NMR (d₆-DMSO) δ :</p> <p>3.26 (4H, m), 4.40 (2H, d, J=5.7Hz), 6.29 (1H, t, J=6.0Hz), 6.55 (1H, dd, J=8.4, 1.5Hz), 7.01 (2H, d, J=9.0Hz), 7.15 (1H, t, J=7.8Hz), 7.22 (1H, d, J=6.9Hz), 7.27-7.41 (4H, m), 7.59 (1H, d, J=7.2Hz), 7.65 (1H, m), 7.76 (2H, d, J=9.0Hz), 8.72 (2H, br), 8.77 (1H, s), 9.31 (1H, d, J=7.2Hz), 10.41 (1H, s).</p>	-
	B-263	-	185-187

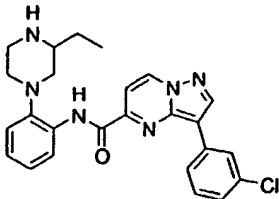
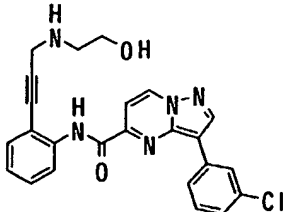
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-264	-	-
	B-265	-	-
	B-266	-	-
	B-267	-	-
	B-268	-	-

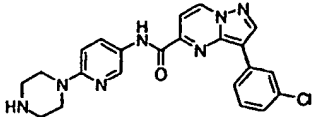
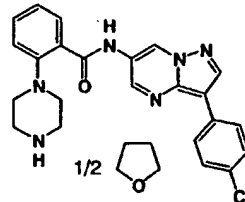
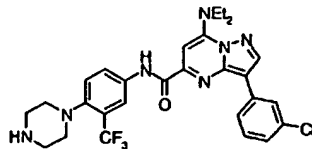
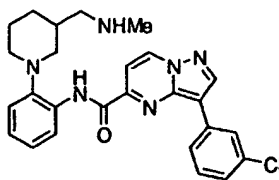
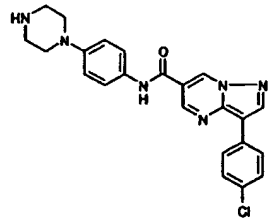
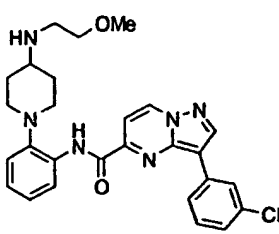
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-269	-	-
	B-270	-	-
	B-271	-	-
	B-272	-	-
	B-273	-	-

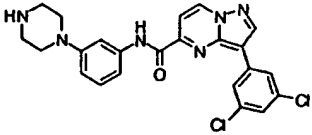
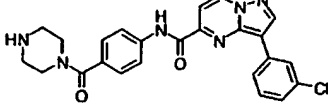
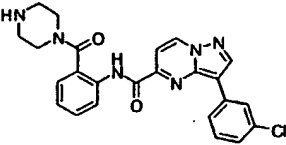
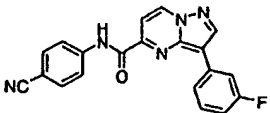
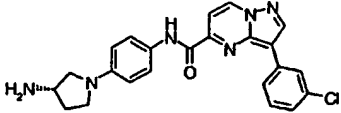
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-274	—	—
	B-275		—

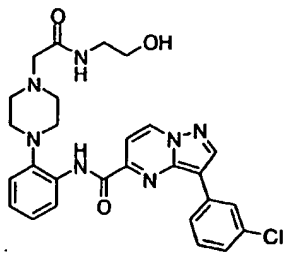
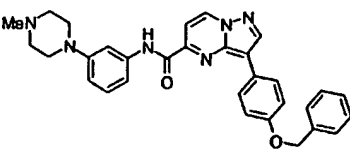
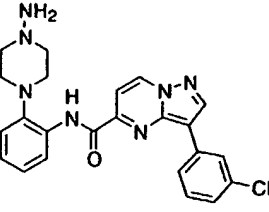
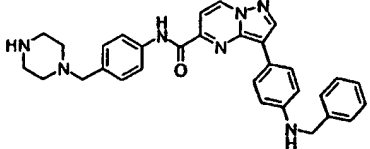
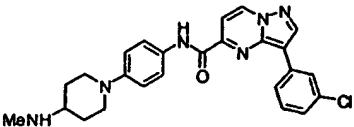
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-276	$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta :$ 2.79(4H, br), 3.39(4H, br), 6.88(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.52(1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.64(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.98(1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.33(1H, s), 8.35(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.55(1H, s), 9.02(1H, s), 9.35(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.57(1H, br-s).	—
	B-277	—	236-238
	B-278	—	—
	B-279	—	—
	B-280	—	267-269(d)
	B-281	—	—

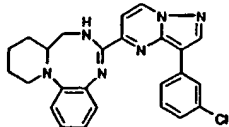
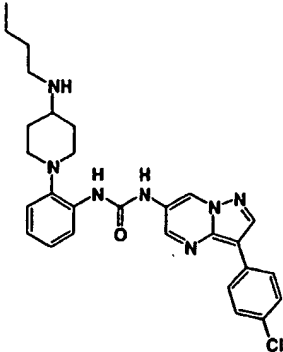
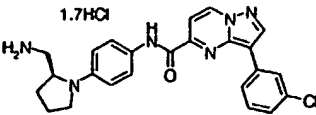
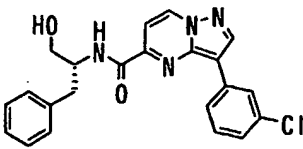
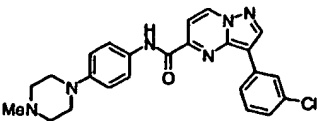
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-282	-	-
	B-283	-	-
	B-284	-	-
	B-285	-	-
	B-286	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.35 (2H, br), 1.83 (1H, m), 2.25 (1H, m), 3.06 (1H, dd, $J=9.3$, 4.5Hz), 3.37 (1H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 3.74 (1H, m), 6.60 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, m), 7.44 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.65 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.85 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.16 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 8.53 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 9.57 (1H, s).	-

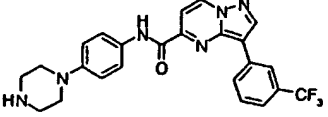
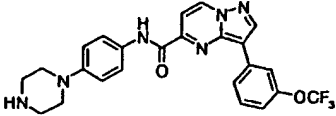
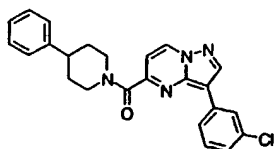
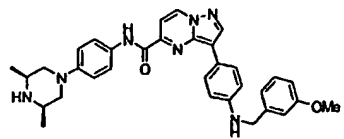
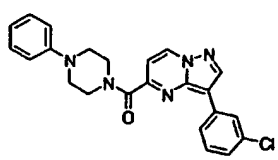
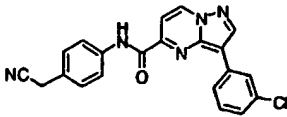
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-287	-	-
	B-288	-	-
	B-289	-	-
	B-290	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 2.42 (4H, br), 2.90 (4H, t, J=4.8Hz), 3.50 (2H, s), 4.24 (1H, t, J=5.1Hz), 4.44 (2H, d, J=5.1Hz), 6.81 (2H, d, J=8.4Hz), 7.26-7.44 (7H, m), 7.69 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.81 (2H, d, J=8.4Hz), 8.43 (1H, s), 8.80 (1H, d, J=7.5Hz), 9.69 (1H, s).	-
	B-291	-	-

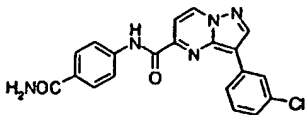
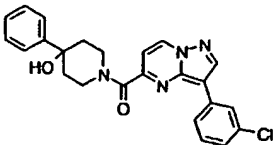
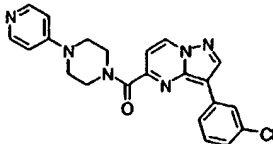
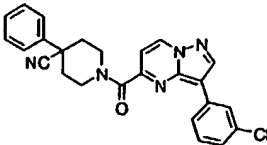
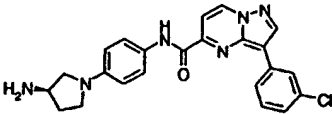
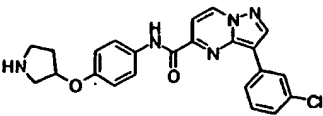
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-292	-	190-191
	B-293	-	138-143
	B-294	$^1\text{H-NMR}$ (d6-DMSO+CD3OD) δ : 1.90-2.16 (4H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 2.88-2.97 (1H, m), 3.00-3.24 (1H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.92-4.01 (1H, m), 6.77 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.72 (2H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.99 (1H, s), 9.34 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$).	-
	B-295	-	-
	B-296	-	-

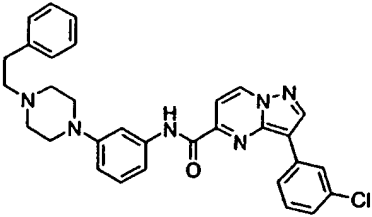
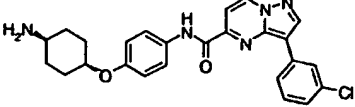
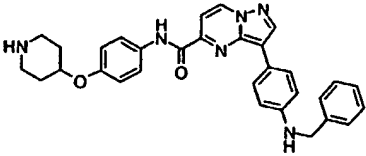
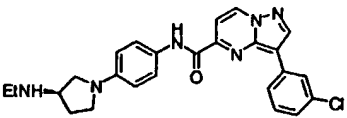
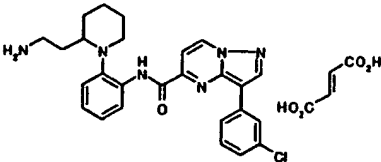
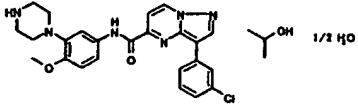
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(°C)
	B-297	—	—
	B-298	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.02–3.21(8H, m), 6.99(2H, d, J=8.7Hz), 7.16–7.24(1H, m), 7.53(1H, t, J=8.1Hz), 7.67(2H, d, J=8.7Hz), 7.80–7.86(1H, m), 7.88(1H, d, J=7.2Hz), 8.06–8.11(1H, m), 8.55(1H, s), 8.88(1H, d, J=7.2Hz), 9.50–9.58(1H, br-s).	—
	B-299	—	—
	B-300	—	—
	B-301	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ: 3.36–3.41(4H, m), 4.04(2H, m), 4.14(2H, m), 6.93(1H, t, J=7.2Hz), 7.00(2H, m), 7.25–7.41(5H, m), 7.85(1H, m), 8.16(1H, t, J=1.8Hz), 8.52(1H, s), 8.79(1H, d, J=7.5Hz).	—
	B-302	—	—

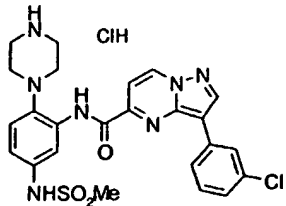
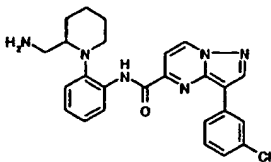
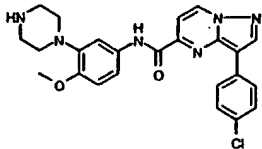
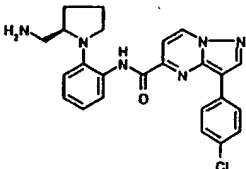
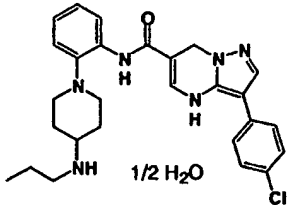
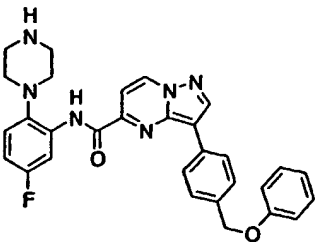
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-303	-	-
	B-304	-	-
	B-305	-	-
	B-306	-	-
	B-307	-	-
	B-308	¹ H-NMR(d6-DMSO) δ: 1.71-1.82(1H, m), 1.96-2.08(1H, m), 2.73-3.09(4H, m), 4.82-4.89(1H, m), 6.97(1H, d, J=9.0Hz), 7.35(1H, d, J=8.1Hz), 7.52(1H, t, J=8.1Hz), 7.64(1H, d, J=7.2Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 8.31-8.37(2H, m), 9.02(1H, s), 9.36(1H, d, J=7.2Hz), 10.56(1H, br-s).	-

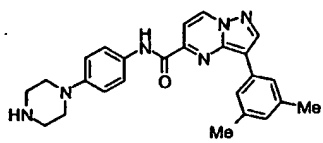
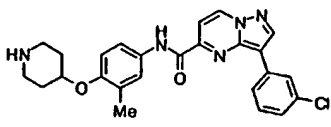
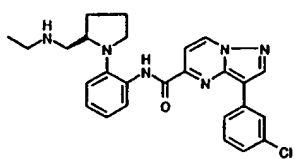
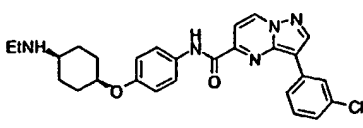
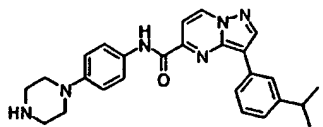
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-309	-	-
	B-310	-	-
	B-311	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.69 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.16 (2H, m), 4.23 (1H, br), 4.39 (2H, m), 4.44 (2H, d, J=5.1Hz), 6.80 (2H, d, J=8.7Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7Hz), 7.28-7.44 (5H, m), 7.64 (2H, d, J=8.7Hz), 7.75 (1H, d, J=7.5Hz), 7.80 (2H, d, J=8.7Hz), 8.42 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=7.5Hz), 9.60 (1H, s).	-
	B-312	-	-
	B-313	-	211-212
	B-314	-	100-102 (d)

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-315	-	-
	B-316	-	159-160
	B-317	-	210-212
	B-318	-	186-188
	B-319	-	216-217
	B-320	-	-

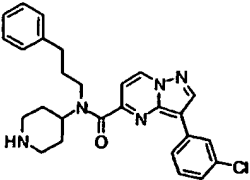
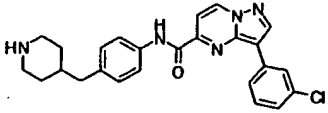
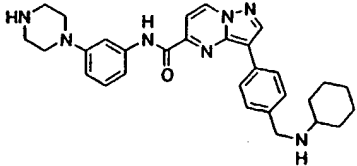
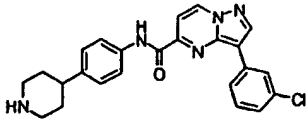
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-321	-	-
	B-322	-	-
	B-323	-	-
	B-324	$^1\text{H-NMR (d6-DMSO)} \delta :$ 1.01 (3H, t, J=7.2), 1.11-1.23 (2H, m), 1.32-1.44 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.00-2.11 (2H, m), 2.39-2.51 (1H, m), 2.55 (2H, q, J=7.2Hz), 4.21-4.32 (1H, m), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz), 7.35 (1H, d, J=7.8Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8Hz), 7.64 (1H, d, J=7.2Hz), 7.74 (2H, d, J=9.0Hz), 8.33 (1H, d, J=7.8Hz), 8.34 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.36 (1H, d, J=7.2Hz), 10.54 (1H, br-s).	-
	B-325	-	-

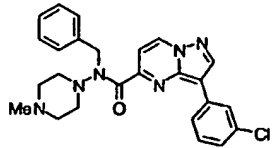
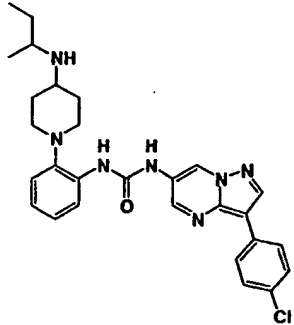
(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-326	-	-
	B-327	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 3.02-3.21 (8H, m), 7.00 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.83 (1H, br-s), 7.95 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.56 (2H, br-s), 8.66 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.55-9.62 (1H, br-s).	-
	B-328	-	-
	B-329	-	-
	B-330	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 0.93 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.39-2.48 (1H, m), 2.62-2.94 (6H, m), 7.11-7.28 (3H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84-7.93 (3H, m), 8.46 (1H, s), 8.47-8.53 (1H, m), 8.88 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 10.54-10.62 (1H, br-s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-331	-	-
	B-332	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.10-1.30 (2H, m), 1.56-1.76 (3H, m), 2.50-2.63 (4H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.34 (1H, ddd, $J=7.8, 1.8, 1.2\text{Hz}$), 7.44 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.70 (2H, dt, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$), 7.83 (1H, dt, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.17 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.66-9.73 (1H, br-s).	-
	B-333	-	-
	B-334	$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$: 1.65 (2H, qd, $J=12.2, 3.9\text{Hz}$), 1.80-1.91 (2H, m), 2.65 (1H, tt, $J=12.2, 3.6\text{Hz}$), 2.76 (2H, td, $J=12.2, 2.4\text{Hz}$), 3.16-3.26 (2H, m), 7.24-7.37 (3H, m), 7.45 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.72 (2H, dt, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.84 (1H, dt, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 8.16 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.88 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 9.62-9.71 (1H, br-s).	-

(表2のつづき)

化合物	化合物番号	NMR	融点(℃)
	B-335	-	-
	B-336	-	>300

(実施例 21)

(本発明の化合物のインビトロ試験)

以下の方法により、本発明の代表的化合物のNAD(P)Hオキシダーゼ阻害活性をインビトロにおいて調べた。

5

(1. ウシ大動脈膜分画の調整)

酵素標品としてウシ大動脈膜分画を使用した。細切したウシ大動脈平滑筋層を鉄製臼で粉碎後、10倍量のホモジナイズバッファー(pH7.4; 20mM MOPS、250mM Scrose)中でホモジナイズし、1,000g(15分、4℃)、10,800g(15分、4℃)および29,000g(15分、4℃)の分別遠心上清を、100,000gで60分間遠心分離したpelletを20mM MOPSバッファー(pH7.4)に再懸濁し、酵素標品とし、
10
-80℃庫でストックした。

15 (2. NADH/NADPHオキシダーゼ阻害活性の測定)

NADH/NADPHオキシダーゼ活性および化合物の阻害活性は、Griendling等の方法(Griendling K, Ollerenshaw J D, Minieri CA, Alexander RW (1994) Angiotensin II stimulates NADH and NADPH
20 oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ. Res. 74;1141-1148)を改良し、NADH/NADPHオキシダーゼ反応時に生ずるO₂⁻をlucigeninによる化学発光を定量することで算出した。すなわち、5μM lucigeninおよび100μM NADHを含む20mM MOPS
25 バッファー(pH7.4)にNADH/NADPHオキシダーゼ酵素標品、ジメチルスルホキシドに溶解した本発明の化合物を添加して37℃で反応させた。

酵素反応によって放出される O_2^- がlucigeninを励起することで生じる化学発光をルミネッセンスリーダーで検出し、酵素活性として定量した。

(3. 結果)

- 5 本発明の以下に例示する化合物は、すべてIC₅₀値として1 μ M以下の値を示した：

A50、A55、A78、A79、A97、A99、A114、A117、A
119、A123、A134、A139、A164、A198、A212、A2
15、A222、A227、A231、A234、A243、A247、A25
10 2、A253、A255、A259、A262、A268、A277、A293、
A299、A302、A303、A309、A311、A316、A318、A
326、A335。

B2~B9、B11、B13、B15~B20、B22、B23、B26、B
27、B29、B31~B33、B35~B43、B45~B47、B50~B
15 61、B63~B66、B68、B72、B74、B75、B77、B79、B
81~B92、B96、B102、B109~B111、B113、B123、
B124、B127、B129~B132、B136~B144、B146~B
148、B150、B151、B153~B156、B160、B164~B1
66、B168、B170~B175、B177、B178、B182、B18
20 9、B191~B193、B195~B196、B198~B203、B205
~B212、B214~B218、B220~B222、B224、B225、
B227~B229、B231~B244、B246、B248、B249、B
251、B253、B254、B258、B263~B270、B272~B2
77、B279、B281、B282、B286、B290~B294、B29
25 6~B298、B300、B307、B308、B310~B314、B316
~B318、B320~B322、B324~B328、B330~B334。

(実施例 2 2)

(本発明の化合物のインビボ試験)

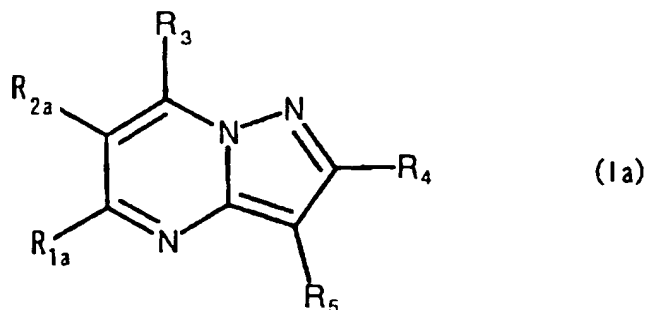
次に、本発明の代表的化合物のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害活性をインビ
5 ボにおいて調べた。その結果、本発明の化合物は、好中球および血管内のNAD
(P) Hオキシダーゼ阻害活性を示し、種々の循環障害（例：炎症、循環障害、
増殖活性の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性
合併症、動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障
害、脳循環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等）や胃粘膜障害（例：胃潰瘍）
10 を処置することを明らかにした。

産業上の利用可能性

本発明によれば、好中球および血管内のNAD (P) Hオキシダーゼ阻害作用
15 を有する、新規なピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン誘導体および類似体が提供
される。上記阻害作用により、種々の循環障害（例：炎症、循環障害、増殖活性
の亢進等に基づく疾患、すなわち高血圧、高脂血症、糖尿病、糖尿病性合併症、
動脈硬化、冠動脈疾患、脳卒中、虚血性疾患、神経変性疾患、肺循環障害、脳循
環障害、腎炎、関節炎、炎症性疾患や癌等）や胃粘膜障害（例：胃潰瘍）を処置
20 することができる。

請 求 の 範 囲

1. 式:



5 (式中、

10 R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されてい

15 てもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、

置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)

で示される化合物（但し、以下の（１）～（１０）：

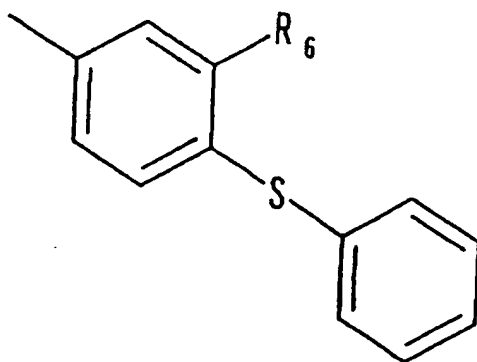
（１） R_{1a} は、水素、OH、低級アルキル、炭素数が３～８のシクロアルキル、ハロゲン低級アルキル、またはフェニルであり；

5 R_{2a} は、水素、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、炭素数３～８のシクロアルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、カルボキシル、カルボキシ低級アルキル、 $-CONHR_6$ （ R_6 ：水素、ハロゲン原子を有することのあるフェニル、または低級アルキル）、シアノ、置換基として水酸基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシおよびフェニルチオ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル、フェニル環
10 上に置換基として水酸基および低級アルコキシ基からなる群より選択される基を有することのあるフェニル低級アルキル基、低級アルカノイルオキシ低級アルキル、ベンゾイル基、またはハロゲン原子を有することのある低級アルカノイル基または置換基としてフェニル基およびハロゲン原子からなる群より選択される基を有することのあるヒドロキシ低級アルキル基であり；

15 R_3 は、水素、またはOHであり；

R_4 は、水素、低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、またはハロゲン低級アルキルであり；

R_5 は、



であり、

R_6 は、水素、低級アルキル、または低級アルコキシである、化合物、

(2) R_{1a} 、 R_{2a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、CN、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルフォニル、アミノ、アルキルアミノ、または(置換)フェニルであり；

R_3 は、(置換)アリール、または(置換)ヘテロアリールである、化合物、

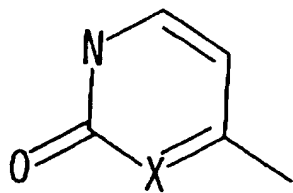
(3) R_{1a} は、水素、(置換)低級アルキル、シクロアルキル、チエニル、フリル、低級アルケニル、または(置換)フェニルである化合物；

10 R_{2a} は、水素または低級アルキルであり；

R_3 は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

(4) R_{1a} は、水素、アルキル、OH、O-アルキル、ハロ、アミノ、またはニトロであり；

R_{2a} は、



15

であり、Xは、CH、Nであり、 R_{2a} の環上の窒素原子は置換されていてもよく；

R_3 、 R_5 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロ、OH、またはヘテロサイクリルである、化合物、

(5) R_{1a} は、水素、アルキル、アルコキシ、OH、ハロ、 NO_2 、またはN
20 H_2 であり；

R_{2a} は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(置換)アルケニル、(置換)アルキニル、(置換)アリール、(置換)ヘテロサイクリル、アルコキシNRR、 NO_2 、OH、 NH_2 、または(置換)ヘテロアリールであり；

5 R_3 、 R_4 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アリール、シクロアルキル、OH、ハロ、アミノ、ニトロであり；

R_5 は、水素、(置換)アルキル、シクロアルキル、アリール、(置換)ヘテロサイクリル、ハロ、OH、または(置換)ヘテロアリール、である化合物、

(6) R_{2a} は、置換アセチルまたは複素環で置換された低級アルキレンまたは低級アルケニレンであり；

10 R_3 は、置換されていてもよいフェニルである、化合物、

(7) R_{1a} 、 R_{2a} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、(置換)アルキル、(置換)アルケニル、(置換)アリール、(置換)アラルキル、(置換)複素環基、または一緒になってアルキレン基であり；

R_3 は、置換されていてもよいアミノである、化合物、

15 (8) R_{1a} は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、(アルキル)アミノ、アリール、またはヘテロアリールであり；

R_{2a} は、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、またはアルコキシであり；

20 R_3 は、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアルコキシであり；

R_5 は、アリールである、化合物、

(9) R_{1a} は、置換基としてカルボキシ、低級アルコキシカルボキシ、および置換カルバモイルからなる群より選択される基で置換された、低級アルキルであり；

25 R_{2a} は、水素であり；

R_3 は、フェニルカルボニルアミノであって、該フェニル基は置換されていて

もよく；

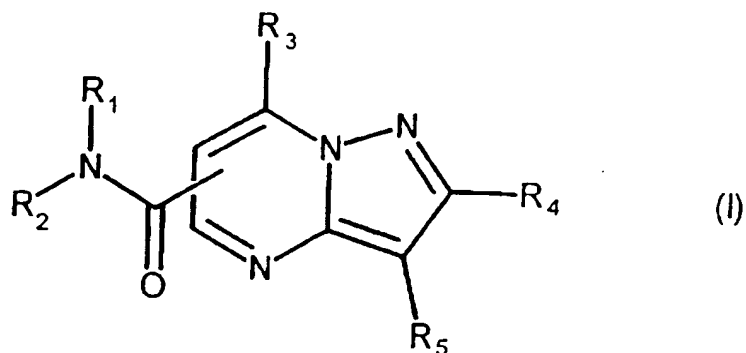
R_4 および R_5 は、水素である、化合物、

(10) (2, 5-ジメチルピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル)コハク酸、

- 5 (ここで、(1)～(10)に記載される化合物のうち、定義されていない置換基は、任意の置換基を示す)を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

2. R_{1a} および R_{2a} のいずれか一方が水素であり、他方が置換されていてもよいカルバモイルである、請求項1に記載の化合物。
- 10

3. 式：



(式中、

- 15 R_1 は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ

R_2 は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていても

よいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

R_1 および R_2 は、隣接N原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

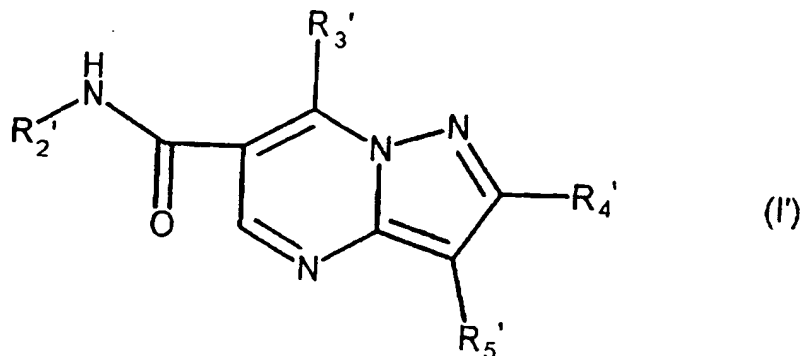
R_3 は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

R_4 は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

R_5 は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである）

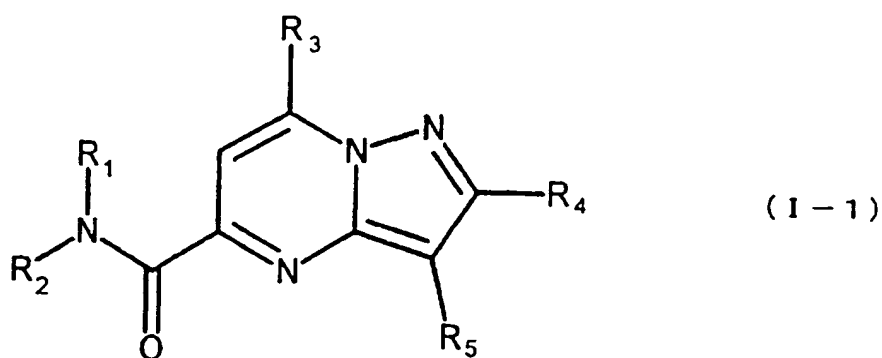
で示される、請求項1に記載の化合物

(但し、式：



(式中、 R_2' は、水素、低級アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり； R_3' は、水素またはヒドロキシであり； R_4' は、水素または低級アルキルであり； R_5' は、フェニルチオ基を有しさらに低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルであり) で示される化合物を除く)、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

4. 式：



(式中、各置換基は前記と同意義)

で示される、請求項3に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容され

る塩、またはその溶媒和物。

5 5. R_1 が水素であり； R_2 が置換されていてもよいアリールである、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10 6. R_3 が水素または置換されていてもよいアミノである、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

7. R_4 が水素である、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15 8. R_5 が置換されていてもよいアリールである、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20 9. R_1 が水素であり； R_2 が置換されていてもよいフェニルであり； R_3 が水素または置換されていてもよいアミノであり； R_4 が水素であり； R_5 が置換されていてもよいフェニルである、請求項 3 または 4 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

25 10. R_2 の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、置換されていてもよい複素環基、低級アルキルカルボニル、シクロアルキル、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシ、カルボキシ低級アルキルオキシ、複素環基低級アルキルオキシ、アミノ低級キニル、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル複素環基オキシ、シアノ低級アルキ

ル、およびフェニルからなる群から選択される 1 または 2 以上である、請求項 9 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

5 1 1. R_2 が置換されていてもよい複素環基フェニルである、請求項 1 0 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

10 1 2. R_2 が置換されていてもよいピペラジノフェニル、置換されていてもよいピペリジノフェニル、または置換されていてもよいピロリジノフェニルである、請求項 1 0 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

15 1 3. R_5 の置換されていてもよいフェニルにおける置換基が、ハロゲン、ハロゲン化低級アルキル、アリール低級アルキルオキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルチオ、フェニル、フェニルオキシ、フェニル低級アルキル、フェニル低級アルキルアミノ、フェニル低級アルキルチオ、フェニル低級アルケニル、フェニルカルバモイル、アミノ、シクロアルキル低級アルキルオキシ、およびヘテロアリール低級アルキルオキシからなる群から選択される 1 または 2 以上である、請求項 9 に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20

1 4. 請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

25 1 5. 請求項 1 ～ 1 3 のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD (P) H オキシダーゼ阻害剤。

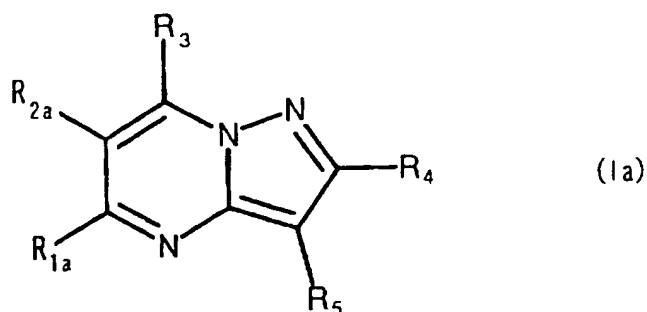
16. 請求項1～13のいずれかに記載の化合物を含有する、NAD(P)Hに関連する疾患の予防剤または治療剤。

17. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、
5 糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項16に記載の予防剤または治療剤。

18. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項16に記載の予防剤または治療剤。

10

19. 式：

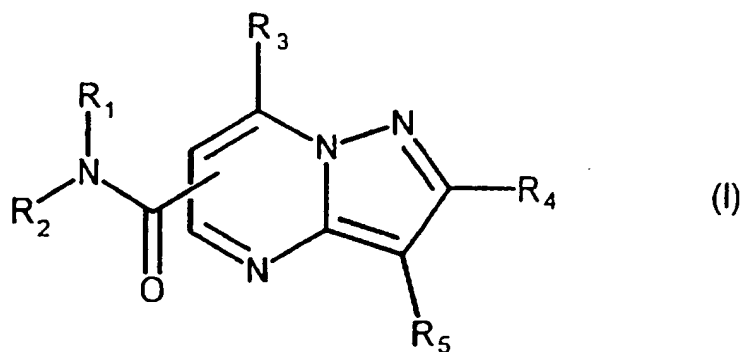


(式中、

15 R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよい低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいシクロアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていても

- よい複素環オキシ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい一置換カルボニルオキシ、置換されていてもよいカルバモイル、ジアゾ、置換されていてもよいアミジノ、アジド、ニトロソ、ニトロ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミノ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよい一置換チオ、置換されていてもよい一置換チオオキシ、置換されていてもよい一置換スルフィニル、置換されていてもよい一置換スルホニル、スルホ、またはトリ置換シリルを示し、 R_{1a} 、 R_{2a} 、 $R_3 \sim R_5$ は、それぞれ任意の組み合わせで一緒になって環構造を形成してもよい)
- で示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) Hオキシダーゼ阻害剤。

20. 式：



(式中、

- R_1 は、水素、低級アルキル、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいアリール低級アルキルであり、かつ
- R_2 は、水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていても

よいアリール低級アルキル、置換されていてもよいアリールオキシ低級アルキル、置換されていてもよい低級アルキルスルホニル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリール低級アルキル、置換されていてもよい複素環基低級アルキル、または置換されていてもよいアミノであり；あるいは

R_1 および R_2 は、隣接 N 原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成してもよく；

R_3 は、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、または置換されていてもよいアミノであり；

10 R_4 は、水素、低級アルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

R_5 は、ヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアリール低級アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキル、置換されていてもよいアリール低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルケニル、置換されていてもよいアリール低級アルキニル、置換されていてもよいシクロアルキル低級アルキニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、置換されていてもよいアリール低級アルキルカルボニル、置換されていてもよい複素環基、ハロゲン、CHO、置換されていてもよいアミノ、または置換されていてもよいイミノである)

15 20 示される化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物を含有する、NAD (P) H オキシダーゼ阻害剤。

21. ヒトを含む動物に請求項 1～20 のいずれかに記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする、NAD (P) H に関連する疾患の予防または治療方法。

25 22. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項

2 1 に記載の方法。

2 3. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項 2 1 に記載の方法。

5

2 4. NAD (P) Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための請求項 1 ～ 2 0 のいずれかに記載の化合物の使用。

10

2 5. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項 2 4 に記載の使用。

15

2 6. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項 2 4 に記載の使用。

補正書の請求の範囲

[2003年8月8日(08.08.03)国際事務局受理：新しい請求の範囲
27-30が加えられた；他の請求の範囲は変更なし。(1頁)]

21に記載の方法。

23. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項21に記載の方法。

5

24. NAD(P)Hに関連する疾患を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための請求項1~20のいずれかに記載の化合物の使用。

10

25. 前記疾患が、炎症、肺循環障害、虚血性心疾患、脳循環障害、動脈硬化症、糖尿病合併症、高血圧症および増殖関連疾患からなる群から選択される、請求項24に記載の使用。

26. 前記疾患が、脳梗塞または糖尿病性網膜症である、請求項24に記載の使用。

15

27. (追加) R_{1a} が置換されていてもよいカルバモイルである、請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

20

28. (追加) R_{1a} が置換されていてもよいカルバモイル、 R_{2a} が水素である、請求項1に記載の化合物、そのプロドラッグ、その製薬上許容される塩、またはその溶媒和物。

29. (追加) 請求項27または28に記載の化合物を含有する、医薬。

25

30. (追加) 請求項27または28に記載の化合物を含有する、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN),

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	ELWORTHY, T.R., "N-Arylpiperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective <SYM97>1-Adrenoceptor Antagonists", Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.17, pages 2674 to 2687	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X	TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LIX. Syntheses of 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[5,1-b]purin-2-ones", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol.16, No.11, pages 2195 to 2199	1-3, 6-8, 13-20, 24-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 11 June, 2003 (11.06.03)	Date of mailing of the international search report 24 June, 2003 (24.06.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	GB 1568962 A (BEECHAM GROUP LTD.), 11 June, 1980 (11.06.80), & BE 847698 A1 & FR 2329279 A1 & AT 356813 B & AT 7608009 A & CA 1093551 A & DK 7604927 A & NO 7603695 A & NL 7612073 A & SE 7612082 A & AU 508264 B & AU 7419164 A & PL 110478 B1 & PL 110458 B1 & FI 7603112 A & JP 52-077081 A & CH 629209 A & ES 462782 A1 & AT 350725 B & AT 7802859 A & IL 50797 A	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X Y	GB 1579362 A (BEECHAM GROUP LTD.), 19 November, 1980 (19.11.80), & US 4166817 A & FR 2383950 A1 & JP 53-121789 A & DE 2811483 A1	1-3, 7, 14 15-20, 24-26
X	US 2002/132826 A (LEVIN J.I.), 19 September, 2002 (19.09.02), (Family: none)	1-3, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/46989 A (AMERICAN CYANAMID CO.), 29 November, 2001 (29.11.01), & US 6548524 B2	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/25047 A (AMERICAN CYANAMID CO.), 27 September, 2001 (27.09.01), & US 6498167 B2 & US 6228869 B1	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X Y	WO 99/18076 A1 (AMERICAN CYANAMID CO.), 15 April, 1999 (15.04.99), & CA 2303449 A & AU 9869685 A & EP 1021413 A1 & BR 9812727 A & NO 2000001755 A	1, 2, 6, 14 15-20, 24-26
X	WO 01/90101 A1 (AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.), 29 November, 2001 (29.11.01), & EP 1296972 A1 & BR 2001011206 A & NO 2002005601 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	WO 02/28820 A1 (MERCK PATENT GMBH), 11 April, 2002 (11.04.02), & FR 2815030 A1 & AU 2001089891 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X Y	WO 02/024613 A2 (PFIZER PRODUCTS, INC.), 28 March, 2002 (28.03.02), & WO 02/024613 A3 & US 2002/137961 A & US 6541473 B2	1, 2, 14 15-20, 24-26
X	WO 99/10313 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.), 04 March, 1999 (04.03.99), & BR 9811988 A & JP 2001-514163 A & US 6455550 B1	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6229011 B1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.), 08 May, 2001 (08.05.01), & CA 2301377 A & AU 9892620 A & AU 739511 B & EP 1005445 A1 & BR 9811730 A & JP 2001-514162 A & NZ 502813 A & WO 99/10312 A1 & NO 2000000841 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X Y	BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Activity of Heterocyclecarboxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azolyl-2-butanol", Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol.41, No.11, pages 1855 to 1868	1, 2, 14 15-20, 24-26
X Y	WO 99/59526 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 25 November, 1999 (25.11.99), & WO 99/59526 A3 & CA 2332531 A & EP 1067894 A2 & JP 2002-515411 A & US 6518267 B1	1, 2, 14 15-20, 24-26
X Y	US 5888941 A (J. URIACH & CIA. S.A.), 30 March, 1999 (30.03.99), & JP 10-507205 A & ES 2107376 A1 & ES 2107376 B1 & BR 9606546 A & ES 2112774 A1 & ES 2112774 B1 & CA 2201478 A & AU 9667889 A & EP 783502 A1 & WO 97/05131 A1 & NO 9701471 A	1, 2, 8, 13, 14 15-20, 24-26
X	US 5478838 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 26 December, 1995 (26.12.95), & WO 93/05021 A1 & EP 641781 A1 & CA 2117096 C & ES 2148179 T3 & JP 05-194401 A & JP 06-041080 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	US 4918074 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.), 17 April, 1990 (17.04.90), & JP 60-193990 A & JP 60-246387 A & JP 62-077387 A & JP 62-270584 A	1, 14-20, 24-26
X	US 4992442 A (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.), 12 February, 1991 (12.02.91), & EP 369145 A2 & JP 02-275882 A & CA 1330079 A & ES 2088882 T3 & CN 1041943 A	1, 14-20, 24-26
X	JP 07-267960 A (Lederle (Japan), Ltd.), 17 October, 1995 (17.10.95), (Family: none)	1, 14-20, 24-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOVINSON, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkylaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines", Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.20, No.2, pages 296 to 299	1,14-20, 24-26
X	MUSTAZZA, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2, 4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia", Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol.38, No.5, pages 1119 to 1129	1,14-20, 24-26
Y		15-20,24-26
X	Chem.Abstr., Vol.54, Nos.1 to 3, 1960, pages 2332 to 2334, abstract No.54:2332i-54:2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol.87, 1957, pages 597 to 614	1,2,4
Y		14-20,24-26
X	Chem.Abstr., Vol.52, Nos. 3 to 4, 1958, page 2021, abstract No. 52:2021f-i, CHECCHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives. III. Acids of pyrazopyrimidine, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol.86, 1956, pages 631 to 645	1,2,4
Y		14-20,24-26
X	JP 2001-302666 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 2001 (31.10.01), (Family: none)	1
Y		14-20,24-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21-23

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 9-12 pertain to a method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter for which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to make an international search.

2. ☒ Claims Nos.: 1-26

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

(See extra sheet)

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/05024

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The subject matters of claims 1-26 are a compound represented by the general formula (I), a medicine containing the compound as an active ingredient, etc. However, a compound having pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, which is the basic skeleton of that compound, is known because it is disclosed in the document (JP, 2001-302666 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.) 2001.10.31), etc. It cannot hence be said that the chemical structures of the compounds of the invention have a common novel basic skeleton. Consequently, one invention cannot be clearly grasped from the claims, which describe such compounds.

On the other hand, a search was made through prior-art documents in view of the contents of the description. In part of the search, many compounds falling within the scope of the claimed compounds were found. In addition, the claims include statements, such as "optionally substituted" and "prodrug," which are unclear as to what structure of compound is implied. It is hence virtually impossible to thoroughly investigate and show all the documents in which those compounds are given.

The subject matters of claims 14-26 are a medicinal application, etc. However, the matters which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited only to NAD(P)H oxidase inhibitory activity.

Therefore, claims 1-26 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

Additionally, in this international search report, a search was made within the range of a reasonable burden.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl. C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D487/04, A61K31/519, 31/5377, A61P9/00, 9/10, 9/12, 11/00, 27/02, 29/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)
 MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	ELWORTHY, T. R., "N-Aryl piperazinyl-N'-propylamino Derivatives of Heteroaryl Amides as Functional Uroselective <SYM97>1-Adrenoceptor Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry, 1997, Vol.40, No.17, pp.2674-2687	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X	TAKAMIZAWA, A., "Studies on Pyrimidine derivatives and related compounds. LIX. Syntheses of 2,3-dihydro-1H-pyrazolo[5,1-b]purin-2-ones" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1968, Vol.16, No.11, pp.2195-2199	1-3, 6-8, 13-20, 24-26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.06.03

国際調査報告の発送日

24.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4P 9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	GB 1568962 A(BEECHAM GROUP LTD.)1980.06.11 & BE 847698 A1 & FR 232927 9 A1 & AT 356813 B & AT 7608009 A & CA 1093551 A & DK 7604927 A & NO 7603695 A & NL 7612073 A & SE 7612082 A & AU 508264 B & AU 7619164 A & PL 110478 B1 & PL 110458 B1 & FI 7603112 A & JP 52-077081 A & CH 62 9209 A & ES 462782 A1 & AT 350725 B & AT 7802859 A & IL 50797 A	1-3, 6, 7, 14 15-20, 24-26
X Y	GB 1579362 A(BEECHAM GROUP LTD.)1980.11.19 & US 4166817 A & FR 23839 50 A1 & JP 53-121789 A & DE 2811483 A1	1-3, 7, 14 15-20, 24-26
X	US 2002/132826 A(LEVIN J. I.)2002.09.19(ファミリーなし)	1-3, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/46989 A(AMERICAN CYANAMID COMPANY)2001.11.29 & US 6548524 B2	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X	US 2001/25047 A(AMERICAN CYANAMID COMPANY)2001.09.27 & US 6498167 B2 & US 6228869 B1	1, 2, 6, 14-20, 24-26
X Y	WO 99/18076 A1(AMERICAN CYANAMID COMPANY)1999.04.15 & CA 2303449 A & AU 9869685 A & EP 1021413 A1 & BR 9812727 A & NO 2000001755 A	1, 2, 6, 14 15-20, 24-26
X	WO 01/90101 A1(AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.)2001.11.29 & EP 1296972 A1 & BR 2001011206 A & NO 2002005601 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	WO 02/28820 A1(MERCK PATENT G.M.B.H.)2002.04.11 & FR 2815030 A1 & AU 2001089891 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X Y	WO 02/024613 A2(PFIZER PRODUCTS, INC.)2002.03.28 & WO 02/024613 A3 & US 2002/137961 A & US 6541473 B2	1, 2, 14 15-20, 24-26
X	WO 99/10313 A1(F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.)1999.03.04 & BR 9811988 A & JP 2001-514163 A & US 6455550 B1	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X	US 6229011 B1(F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G.)2001.05.08 & CA 2301377 A & AU 9892620 A & AU 739511 B & EP 1005445 A1 & BR 9811730 A & JP 2001- 514162 A & NZ 502813 A & WO 99/10312 A1 & NO 2000000841 A	1, 2, 5, 9-12, 14-20, 24-26
X Y	BARTROLI, J., "New Azole Antifungals. 2. Synthesis and Antifungal Act ivity of Heterocyclecarboxamide Derivatives of 3-Amino-2-aryl-1-azoly l-2-butanol" Journal of Medicinal Chemistry, 1998, Vol.41, No.11, pp. 1855-1868	1, 2, 14 15-20, 24-26

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	WO 99/59526 A2(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION)1999.11.25 & WO 99/59526 A3 & CA 2332531 A & EP 1067894 A2 & JP 2002-515411 A & US 6518267 B1	1, 2, 14 15-20, 24-26
X Y	US 5888941 A(J. URIACH & CIA.S.A.)1999.03.30 & JP 10-507205 A & ES 2107376 A1 & ES 2107376 B1 & BR 9606546 A & ES 2112774 A1 & ES 2112774 B1 & CA 2201478 A & AU 9667889 A & EP 783502 A1 & WO 97/05131 A1 & NO 9701471 A	1, 2, 8, 13, 14 15-20, 24-26
X	US 5478838 A(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)1995.12.26 & WO 93/05021 A1 & EP 641781 A1 & CA 2117096 C & ES 2148179 T3 & JP 05-194401 A & JP 06-041080 A	1, 2, 14-20, 24-26
X	US 4918074 A(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)1990.04.17 & JP 60-193990 A & JP 60-246387 A & JP 62-077387 A & JP 62-270584 A	1, 14-20, 24-26
X	US 4992442 A(POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.)1991.02.12 & EP 369145 A2 & JP 02-275882 A & CA 1330079 A & ES 2088882 T3 & CN 1041943 A	1, 14-20, 24-26
X	JP 07-267960 A(日本レダリー株式会社)1995.10.17(ファミリーなし)	1, 14-20, 24-26
X	NOVINSON, T., "Synthesis and antifungal properties of certain 7-alkyl aminopyrazolo[1,5-a]pyrimidines" Journal of Medicinal Chemistry, 1977, Vol.20, No.2, pp.296-299	1, 14-20, 24-26
X Y	MUSTAZZA, C., "Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-, 1,2,4-triazolo[1,5-a]- and imidazo[1,2-a]pyrimidines related to zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia" Journal of Heterocyclic Chemistry, 2001, Vol.38, No.5, pp.1119-1129	1, 14-20, 24-26 15-20, 24-26
X Y	Chem.Abstr., Vol.54, No.1-3, 1960, pp.2332-2334, 抄録番号第54:2332i-54:2334f, CHECCHI, S., "Derivatives of 5-aminopyrazole. IV. Synthesis of heterocyclic derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol.87, 1957, pp.597-614	1, 2, 4 14-20, 24-26
X Y	Chem.Abstr., Vol.52, No.3-4, 1958, pp.2021, 抄録番号第52:2021f-i, CHECCHI, S., "5-Aminopyrazole derivatives. III. Acids of pyrazopyrimidine, pyrazopyridone, pyrazopyridine, and some derivatives", Gazzetta Chimica Italiana, Vol.86, 1956, pp.631-645	1, 2, 4 14-20, 24-26
X Y	JP 2001-302666 A(日産化学工業株式会社)2001.10.31(ファミリーなし)	1 14-20, 24-26

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT第17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21-23 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲9-12は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 1-26 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
特別ページ参照。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1-26に係る発明は、一般式(I)で表される化合物又はそれを有効成分とする医薬等の発明であるが、同化合物における基本骨格ピラゾロ [1,5-a] ピリミジン有する化合物が、文献(JP 2001-302666 A(日産化学工業株式会社)2001.10.31)等により公知であるから、本願発明化合物は、その化学構造において、新規な基本骨格が共通しているものとはいえない。してみれば、このような化合物を記載する上記請求の範囲各項からは、一の発明を明確に把握することができない。

一方、本願明細書の記載内容に照らし、先行技術文献調査を試みたが、その調査の一部において、既に、本願発明化合物に該当する化合物が多数発見されており、しかも、請求の範囲には「置換されていてもよい」「プロドラッグ」等の、いかなる構造の化合物までを包含するものであるかを不明確にする記載があり、これらの化合物を記載する文献を全て精査の上、提示することは實際上不可能である。

また、請求の範囲14-26に係る発明は、医薬用途等の発明であるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害活性についてのみである。

したがって、請求の範囲1-26及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

なお、この国際調査では、合理的な負担の範囲内で調査を行った。

Specification

Pyrazolo [1,5-a] pyrimidine derivatives and NAD(P) H oxidase inhibitor which contains it.

The Field of Technology

This invention relates to the following, namely, a sphere such as for example drug, animal drug (animal industry drug, veterinarian drug, fisheries drug or the like) or the like.

More particularly, it is related to pyrazolo [1,5-a] pyrimidine derivatives and analog to prevent or treat a disease to be related to NAD(P)H and NAD(P)H oxidase inhibitor containing it.

Background Technique

Neutrophil and reactive oxygen species of immunocompetent cell harvest such as for example phagocyte or the like (Reactive oxygen species, ROS) are considered systemically defensively in addition to work (Babior, B.M, N.Engl. J. Med. 298,659-668,721-725,1978) with respect to invaded pathogen when it is worked in tissue destructive in inflammation and circulatory disease (Weiss, S.J, N, Engl. J. Med. 320,365-376,1989.).

Because the origin of main production of ROS by neutrophil was NAD(P)H oxidase, as for the inhibition of neutrophil NAD(P)H oxidase, probability to reduce organ disorder by the disease that neutrophils such as inflammatory disease or circulatory disease or the like participated in was suggested (Schmid-Schonbe/n, G.W.et al, Physiology and pathology of leukocyte adherence, New York, OxfordUniversityPress, 1995).

On the other hand, that there was production ability of superoxide anion (O_2^-) which was dependent on NADPH or NADH to smooth muscle cell, fibroblast, non phagocyte such as vascular endothelium cell or the like from previous was known, and cell function such as cell proliferation, hyperpermeability, contraction relaxation or the like and probability to be related to were pointed out (Grönlund, K.K.et al, Circ. Res. 86,494-501,2000).

It was thought that the enzyme body was material same as neutrophil NAD(P) H oxidase at first.

It comprised in recent years, and gene of isozyme of gp91-pnox which was membrane constitution factor of neutrophil NAD(P) H oxidase was cloned in sequence.

Presently DuoX(dual oxidase) is reported as the isozyme which five kinds of Nox and peroxidase activities contain from Nox1 to Nox5, too, too, and it becomes clear to form NoX-Duox family, and probability to participate in various tissue, expression of cell function and onset of disease is suggested (Lambeth, J.D, Curr. Opin. Hematol. 9,11-17,2002).

As for vascular smooth muscle cell, NAD(P)H oxidase of vascular endothelium cell, participation is expected to various circulatory organ system disease from blood pressure regulation hormone such as angiotensin 11(AngII) or the like, cytokine, thrombin, PDGF, insulin, mechanical stimulation, hyperglycemia, activated case by many stimulations such as hyperlipidemia or the like.

Increase of O₂-production with blood vessel wall through NAD(P)H oxidase is observed in hypertension rat model by spontaneous type hypertension rat model or AngII persistence administration or the like, and the case which it is increased, and is inhibited of blood pressure by inhibition of NAD(P)H oxidase is reported (Chen, X, et, al, Hypertension, 38,606-611,2001, Rey, F.E.b, Circ. Res. 89,408-414,2001).

This thing suggests the probability that NAD(P) H oXidase participates in blood pressure regulation.

Arteriosclerosis lesion is chronic inflammatory proliferation change of blood vessel, and ROS which is produced with blood vessel wall is carrying out important role in onset progress.

The case that arteriosclerosis lesion by hypercholesterol load is inhibited is reported in one p47phoX knock out mouse of cytoplasm Components of NAD(P)H oxidase (Stokes, K.Y.et al, Circ.ReS, 88,499-505,2001,Barry-Lane, P.A.et al, J.Clin. Invest. 108,1513-1522,2001).

ROS participates in proliferation of nascent intima produced after balloon disorder, and restenosis of blood vessel is caused.

Recently, that NAD(P)H oxidase activity is increased is reported in blood vessel wall after balloon

disorder (Shi, Y, et, al, Arterioscler. Thromb. Vasc.Biol. 21,739-745,2001, SzOCs, K, et, al, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 22,21-27,2002).

Moreover, the case that lowered activity of NAD(P)H oxidase by C242T gene mutation of one p22phox of cell membrane Components relates to lowering of coronary artery disease onset rate, too is reported (Inoue, N, et, al, Circulation, 97,135-137,1998, Cai, H, et, al, Eur. J.Clin. Invest-, 29,744-748,1999, Cahilly, C.b, CirC.Res. 86,391-395,2000).

These report suggests the probability that NAD(P) H oxidase participates in arteriosclerosis and onset progress of coronary artery disease.

As for ROS, probability to participate in onset progress of diabetes mellitus complication is pointed out.

What oxidation stress through NAD(P)H oxidase elevates in vascular endothelium cell by high sugar stimulation or stimulation of saccharification protein, smooth muscle cell or the like is reported (InoguChi, T, et, al, Diabetes, 49,1939-1945, 2000, HinK, U, et, al, CirC.Res. 88, E14-E22,2001, Wautier, M, et, al, Am.J. Physiol-, 2.80, E685-B694,2001).

The case which disorder of rise and retina vascular endothelium cell of NAD(P)H oxidase activity relates to in retina blood vessel with diabetes mellitus model rat, too is reported (Ellis, E.A.et al, Free Radic. Biol-Med. 24,111-120,1998).

The case which leukocyte participated in tissue disorder has been reported in cerebral circulation disorder such as cerebral apoplexy or the like (Hartl, R, et, al, J. Cereb. Blood Flow Metab. 16,1108-1119,1996).

The case that cerebral ischemia lesion is reduced is reported in the mouse that neutrophil NAD(P)H oxidase activity lacked (Walder, C.E.et al, Stroke, 28,2252-2258,1997).

Moreover, as for the ischemia, the inflammation, the stimulation such as for example beta-Amyloid or the like, probability to display neuron toxicity with case activating NAD(P)H oxidase of Microglia cell, too is reported (Spranger, M, et, al, J. Cereb. Blood Flow Metab. 18,674-678,1998, Vianca,V.D.). \$, J.

Biol. Chem. 274,15493-15499, 1999, Green, S.P.et al, J. Cereb. Blood FLOWMetab. 21,374-384,2001).

These result suggests the probability that NAD(P) H oxidase participates in cerebral apoplexy and neurodegeneration disease.

Because ROS which is produced by NAD(P)H oxidase participates with cell proliferation and vascularization, relation of hyperplasia of tumor, too is suggested (Arnold, R.S.b, Proc. Natl. Acad. Sci. USA,98,5550-5555,2001=Arbiser, J.L.et al, ProC.Natl. Acad-Sci. USA,99,715-720,2002).

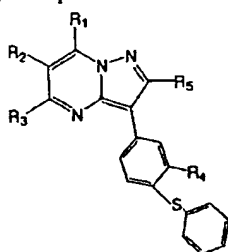
NAD(P) Hoxidase activity is reported with kidney, gastric mucosa cell, adipocyte, chondrocyte except that it was stated above, and relation of cell function is attracting attention.

In other words, a disease on the basis of inflammation, c irculatory disease, facilitation of proliferation activity is widely connected with NAD(P) H/oxidase to hypertension, diabetic complication, arteriosclerosis, coronary artery disease, cerebral apoplexy, ischemic disease, neurodegeneration disease, disturbance of pulmonary circulation, nephritis, arthritis, inflammatory disease and onset progress such as for example cancer or the like in aforesaid types.

There is a possibillity that, these diseases can be inhibited by NAD(P) H oxidase inhibitor.

Following one as compound containing pyrazolo [1,5-a] pyrimidine skeleton is common knowledge.

Tokkai 5-112571 discloses following compound

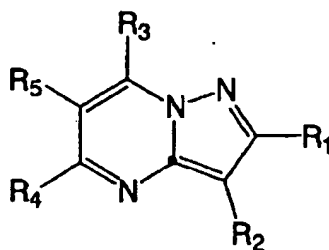


Wherein, R1 is hydrogen, OH.

R2 is hydrogen, lower alkoxy, lower alkoxy, halogen, lower alkyl-CONHR6 (it is phenyl, lower alkyl with R6 containing hydrogen, halogen atom). R3 is hydrogen, OH, lower alkyl or the like. R5 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy lower alkyl halogen lower alkyl and R4 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy.

This compound hinders inhibition of androgen action expression, and, as applications, that treatment such as for example prostate gland hypertrophy, hirsutism of woman, male baldness, pimple and the like can be used is disclosed.

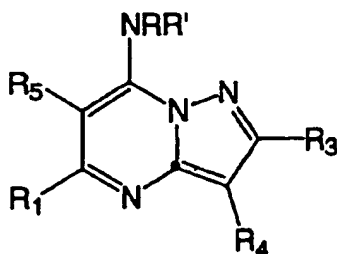
WO00/59908 discloses following compound.



Wherein, R3 is (substituted) aryl, (substituted) heteroaryl, and R4 and R5 are hydrogen, halogen, CN, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkyl sulphanyl, alkyl sulphonyl, amino, alkylamino, (substituted) phenyl.

This compound has corticotropin releasing factor receptor antagonism, and, as applications, psychosis, nerve disease, anxiety, trauma stress, breast eclipse disorder, circulatory organ system disease and the like are nominated.

Tokkai 10-101672 discloses following compound.

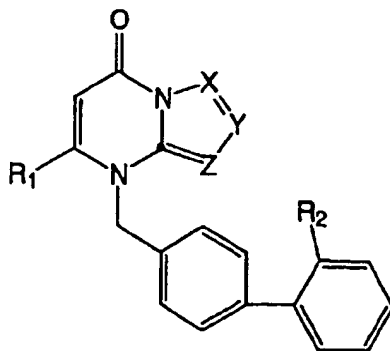


Wherein, R1 is hydrogen, (substituted) lower alkyl cycloalkyl, thienyl, furyl, lower alkenyl, (substituted) phenyl and R5 is hydrogen, lower alkyl.

This compound is used as adenosine promoter.

As applications, cardiac infarction, treatment of cerebral infarction are nominated.

Tokkai 7-157485 discloses following compound.



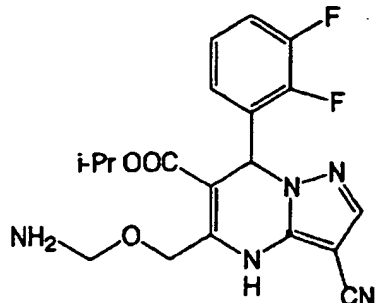
Wherein, R1 is hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkoxy, lower alkyl thio, and X, Y, Z is N, CR3.

This compound is angiotensin S antagonist.

As applications, circulatory organ system disease, treatment of for example cerebral apoplexy are used

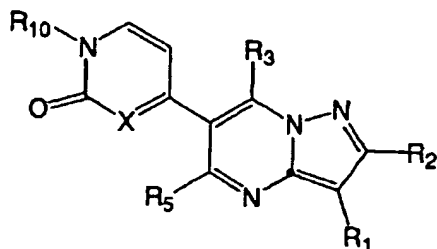
as.

EPO328700AI discloses following compound.



The treatment that cerebral circulation device damages this compound as applications is nominated.

WO00/53605 discloses following compound.

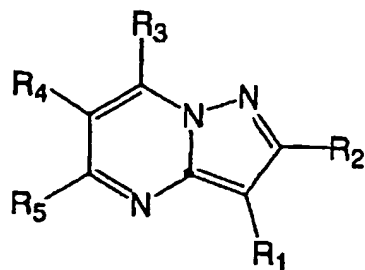


Wherein, X is CH, NR1. R3 is hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, halo, OH, heterocyclyl and R5 is hydrogen, alkyl, OH, 0-alkyl, halo, amino, nitro.

This compound has tyrosine kinase inhibitory action.

As applications, treatment such as for example cancer, vascularization, diabetes mellitus complication, inflammation or the like is nominated.

WO98/54093 discloses following compound.

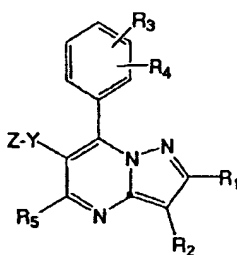


Wherein, R1 is hydrogen, (substituted) alkyl, cycloalkyl, aryl, (substituted) heterocyclyl, halo, OH, (substituted) heteroaryl, and R2 and R3 are hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, OH, halo, amino, nitro and R4 is hydrogen, (substituted) alkyl, cycloalkyl, alkoxy, (substituted) alkenyl, (substituted) alkynyl, (substituted) aryl, (substituted) heterocyclyl, alkoxy NRR, NO₂, OH, NH₂, (substituted) heteroaryl and R5 is hydrogen, alkyl, alkoxy, OH, halo, NO₂, NH₂.

This compound has tyrosine kinase inhibitory action.

As applications, cancer, vascularization, diabetes mellitus complication and inflammation treatment are nominated.

Tokkai 4-270285 discloses following compound.

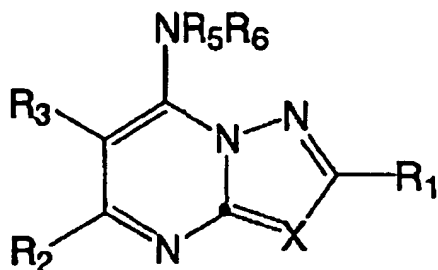


Wherein, Y is lower alkylene, lower alkenylene, and Z is substituted acetyl, heterocyclic or the like.

This compound hinders HMGCoA reductase.

As applications, treatment of hyperlipidemia is nominated.

WO00/44754 discloses following compound.

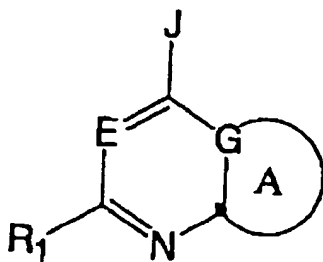


Wherein, as for R2 and R3, hydrogen, halogen, (substituted) alkyl, (substituted) alkenyl, (substituted) aryl, (substituted) aralkyl, (substituted) heterocyclic group or link together and are alkylene group, and X is N, CR4.

This compound inhibits fat accumulation.

As applications, obesity, diabetes mellitus, hypertensive treatment are nominated.

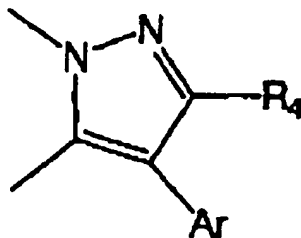
Kokai 2000-383501 \$, following compound are disclosed.



Wherein, E is N, CR9 (R9 is hydrogen, alkyl, halogen, cyanogen, hydroxy, alkoxy) and R1 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy (alkyl), amino, aryl, heteroaryl.

J is NR2R3, OR, O, and G is C, N.

As heterocycle of A ring,

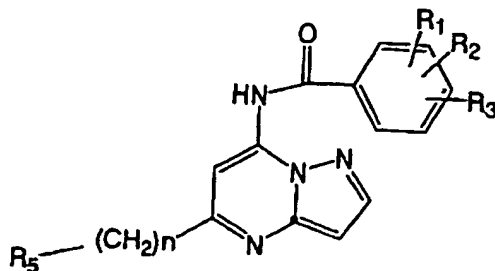


is nominated.

This compound has corticotropin releasing factor (CRF) receptor antagonism.

As applications, treatment of diabetes mellitus is nominated.

Tokkai 9-169762 discloses following compound.



Wherein, R₅ is carboxy, lower alkoxy carboxy, (substituted) carbamoyl (phenyl lower alkyl lower alkyl substituent).

N is 1-5.

Function of this compound is vague.

As applications, use is nominated in analgesia, inflammation, antibacterial, hypoglycemic, cancer and the like.

Khim. -Farm. Zh (1995), 29 (4), 37-38 (2,5-dimethylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine-7-yl) succinic acid is disclosed).

As applications, treatment of diabetes mellitus is nominated.

Problems to be Overcome by this Invention

This invention has the object of putting forward novel compound hindering NAD(P) H oxidase and a composition including compound thereof.

Moreover for example, this invention has the object of putting forward diagnostic agent diagnosing a disease to be related to NAD(P)H other than medicinal composition (quasi drug is included), animal drug (animal industry drug, veterinarian drug, fisheries drug or the like) composition.

In other words, by this invention being to put forward novel compound hindering NAD(P) H oxidase and a composition including compound thereof furthermore, a purpose is made that prevention or therapy makes hypertension, diabetic complication, arteriosclerosis, coronary artery disease, cerebral apoplexy, ischemic disease, neurodegeneration disease, disturbance of pulmonary circulation, nephritis, arthritis, inflammatory disease or cancer a disease on the basis of inflammation, circulatory disease, facilitation of proliferation activity.

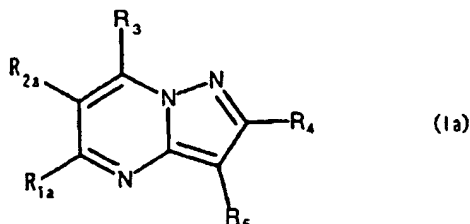
Gist of the invention.

That following pyrazolo [1,5-a] pyrimidine derivatives and analogs had NAD(P) H oxidase inhibitory action in neutrophil and blood vessel was discovered.

Active oxygen (ROS, superoxide) production is inhibited by hindering NAD(P)H oxidase, and various kinds of circulatory disease (hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, diabetic complication, arteriosclerosis, coronary artery disease, cerebral apoplexy, ischemic disease, neurodegeneration disease, disturbance of pulmonary circulation, cerebral circulation disorder, nephritis, arthritis, inflammatory disease or cancer or the like) and effect gastric mucosa disorder (example = gastric ulcer) are had.

In accordance with this invention following item 1-26 are been to put forward, and an aforesaid purpose is achieved.

1. Compound



(wherein, R_{1a}, R_{2a}, R₃-R₅ each independently show hydrogen, halogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocyclic group, hydroxy, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heterocyclic oxy, optionally substituted acyl, optionally substituted monosubstituted carbonyl oxy, optionally substituted carbamoyl, diazo, optionally substituted amidine, azide, two thoron, nitro, optionally substituted amino, optionally substituted imino, cyanogen, mercapto, optionally substituted monosubstituted thio, optionally substituted monosubstituted thio oxy, optionally substituted monosubstituted sulphinyl, optionally substituted monosubstituted sulfonyl, sulfo or tri substituted silyl, and R_{1a}, R_{2a}, R₃-R₅ each independently link together by an arbitrary combination, and it may be formed a ring structure). A prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. Wherein the following ten compounds are excluded.

(1).

Compound wherein, R_{1a} is cycloalkyl, halogen lower alkyl or phenyl with hydrogen, OH, lower alkyl carbon number of 3-8.

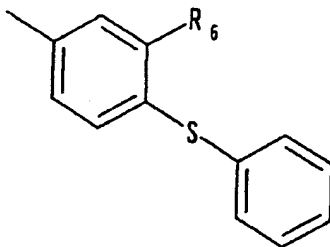
R_{2a} hydrogen, lower alkoxy carbonyl, lower alkoxy, halogen, cycloalkyl of lower alkyl 3-8 C, lower alkoxy carbonyl lower alkyl carboxyl, carboxy lower alkyl-CONHR₆ (is phenyl or lower alkyl with R₆ containing hydrogen, halogen atom), cyanogen, phenyl with containing group selected from the group comprising hydroxy group, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy and phenylthio group as

substituent, phenyl lower alkyl group with containing group selected from the group comprising hydroxy group and lower alkoxy group as substituent on the phenyl ring, lower alkanoyl group with containing lower alkanoyloxy lower alkyl, benzoyl group or halogen atom, or it is hydroxy lower alkyl group with containing group selected from the group comprising phenyl group and halogen atom as substituent.

R3 is hydrogen or OH.

R4 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy lower alkyl or halogen lower alkyl.

R5 is



and R6 is hydrogen, lower alkyl or lower alkoxy.

(2).

Compound wherein, R1a, R2a are each independently hydrogen, halogen, CN, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkyl sulphinyl, alkyl sulphonyl, amino, alkylamino or (substituted) phenyls.

R3 is (substituted) aryl or (substituted) heteroaryl

(3).

Compound wherein, R1a is hydrogen, (substituted) lower alkyl cycloalkyl, thienyl, furyl, lower alkenyl or (substituted) phenyl

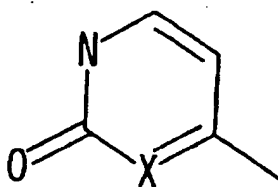
. R2a is hydrogen or lower alkyl.

R3 is optionally substituted amino.

(4).

Compound wherein, R1a is hydrogen, alkyl, OH, O-alkyl, halo, amino or nitro.

R2a is



, and X is CH, N, and nitrogen atom on ring of R2a may be substituted.

R3 and R5 are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, halo, OH, S heterocyclyl.

(5).

Compound wherein, R1a is hydrogen, alkyl, alkoxy, OH, halo, NO₂ or NH₂.

R2a is hydrogen, (substituted) alkyl, cycloalkyl, alkoxy, (substituted) alkenyl, (substituted) alkynyl, (substituted) aryl, (substituted) heterocyclyl, alkoxy NRR, NO₂, OH, NH₂ or (substituted) heteroaryl.

R3 and R4 are each independently hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, OH, halo, amino, nitro.

R5 is hydrogen, (substituted) alkyl, cycloalkyl, aryl, (substituted) heterocyclyl, halo, OH or (substituted) heteroaryl.

(6).

Compound wherein, R2a is lower alkylene or lower alkenylene substituted by substituted acetyl or heterocycle.

R3 is optionally substituted phenyl.

(7).

Compound wherein, R1a, R2a are each independently hydrogen, halogen, (substituted) alkyl, (substituted) alkenyl, (substituted) aryl, (substituted) aralkyl, (substituted) heterocyclic group or alkylene groups same as.

R3 is optionally substituted amino

(8).

R1a is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, -(alkyl) amino, aryl or heteroaryl.

R2a is hydrogen, alkyl, halogen, cyanogen, hydroxy or alkoxy.

R3 is optionally substituted amino or optionally substituted alkoxy.

R5 is aryl.

(9).

Compound wherein, R1a was substituted by group selected from the group comprising carboxy, lower alkoxy carboxy and substituted carbamoyl as substituent and is lower alkyl, and R2a is hydrogen.

R3 is phenyl carbonylamino, and the said phenyl group may be substituted.

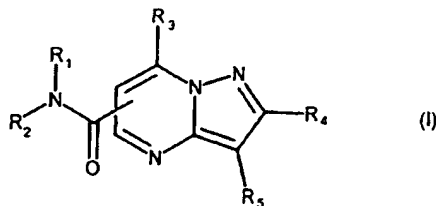
R4 and R5 are hydrogen.

(10).

(2,5-dimethylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine-7-yl) succinic acid, wherein (the substituent which is not defined of among compound described in (1)-(10) denotes an arbitrary substituent).

2. Compound in accordance with Paragraph 1 that one or both of R1a and R2a is hydrogen, and the other is optionally substituted carbamoyl.

3. Compound in accordance with Paragraph 1 represented by formula



a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. (wherein, R1 is hydrogen, lower alkyl optionally substituted amino or optionally substituted aryl lower alkyl and R2 are hydrogen, optionally substituted lower alkyl optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl lower alkyl optionally substituted aryloxy, optionally substituted lower alkyl sulfonyl, optionally substituted aryl sulfonyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl optionally substituted heterocyclic group lower alkyl or optionally substituted amino.

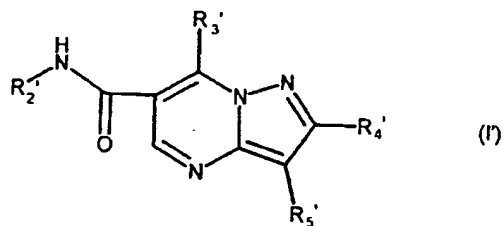
Or R1 and R2 comprises together with adjacent N atom, and optionally substituted heterocycle may be formed.

R3 is hydrogen, hydroxy, lower alkoxy, halogen or optionally substituted amino.

R4 is hydrogen, lower alkyl or optionally substituted aryl.

R5 is hydroxy, optionally substituted lower alkyl optionally substituted aryl, optionally substituted aryl

lower alkyl optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkenyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkenyl, optionally s, optionally substituted cycloalkyl lower alkynyl, optionally substituted aryl carbonyl, optionally substituted aryl lower alkyl carbonyl, optionally substituted heterocyclic group, halogen, CH₀, optionally substituted amino or optionally substituted imino. But wherein compounds of following formula are excluded

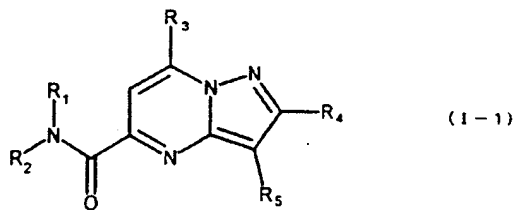


(wherein, R₂' is the phenyl which may be substituted by hydrogen, lower alkyl or halogen, and R₃' is hydrogen or hydroxy.

R₄' is hydrogen or lower alkyl.

R₅' contains phenylthio group, and is the phenyl which may substitute by lower alkyl or lower alkoxy furthermore).

4. Compound in accordance with Paragraph 3 represented by formula



(same meaning the aforesaid each substituent), a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein.

5. Compound described in paragraph 3 or 4 &. A prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. R₁ is hydrogen.

R₂ is optionally substituted aryl.

6. Compound, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof

wherein are described in paragraph3 or 4 &. R3 is hydrogen or the amino which may be substituted.

7. Compound, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein are described in paragraph3 or 4 &. R4 is hydrogen.

8. Compound, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein are described in paragraph3 or 4) . R5 is optionally substituted aryl.

9. Compound, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein are described in paragraph3 or 4 &. R1 is hydrogen and R2 is optionally substituted phenyl. R3 is hydrogen or the amino which may be substituted and R4 is hydrogen. R5 is optionally substituted phenyl.

10. Compound in accordance with Paragraph9, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. Substituent is at least one which is selected from the group which comprised optionally substituted heterocyclic group, lower alkyl carbonyl, cycloalkyl, lower alkyl optionally substituted amino, halogen, halogenation lower alkyl, lower alkoxy, carboxy lower alkyl oxy, heterocyclic group lower alkyl oxy, amino lower \$\$\$, hydroxy, cyanogen, carbamoyl heterocyclic group oxy, cyano lower alkyl and phenyl in the phenyl which may be substituted of R2.

11. Compound in accordance with Paragraph10, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. R2 is optionally substituted heterocyclic group phenyl.

12. Compound in accordance with Paragraph10, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. R2 is optionally substituted piperazino phenyl, optionally substituted piperidino phenyl or the pyrrolidino phenyl which may be substituted.

13. Compound in accordance with Paragraph9 which is at least one which is selected from the group that substituent comprised halogen, halogenation lower alkyl, aryl lower alkyl oxy, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower alkyl thio, phenyl, phenyloxy, phenyl lower alkyl, phenyl lower alkyl amino, phenyl lower alkyl thio, phenyl lower alkenyl, phenylcarbamoyl, amino, cycloalkyl lower alkyl oxy and

heteroaryl lower alkyl oxy in the phenyl which R5 might substitute, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein.

14. Compound in accordance with any of Paragraph1-13 is contained and is medicinal composition.

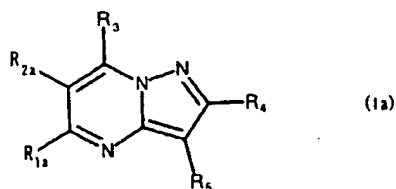
15. Compound in accordance with any of Paragraph1-13 is contained and is NAD(P) H oxidase inhibitor.

16. Preventative agent of disease compound in accordance with any of Paragraph1-13 is contained, and to be related to NAD(P) H or therapeutic agent.

17. Preventative agent or therapeutic agent in accordance with Paragraph16 which is selected from the group which a the aforesaid disease damaged inflammation, disturbance of pulmonary circulation, ischemic cardiac disease, cerebral circulation, and comprised arteriosclerosis, diabetes mellitus complication, hypertension and proliferation associated disease.

18. Preventative agent or therapeutic agent in accordance with Paragraph16 that a the aforesaid disease is cerebral infarction or diabetic retinopathy.

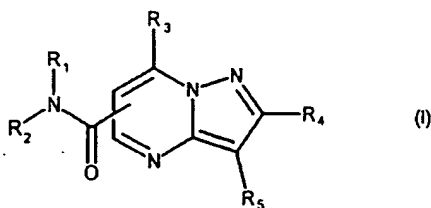
19. Compound represented by



, prodrug thereof, pharmaceutically permitted salt thereof or solventate thereof is contained and is NAD(P)H oxidase inhibitor. (wherein, R1a, R2a, R3-R5 each independently show hydrogen, halogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocyclic group, hydroxy, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heterocyclic oxy, optionally substituted acyl, optionally substituted monosubstituted carbonyl oxy, optionally substituted carbamoyl,

diazo, optionally substituted amidine, azide, two thoron, nitro, optionally substituted amino, optionally substituted imino, cyanogen, mercapto, optionally substituted monosubstituted thio, optionally substituted monosubstituted thio oxy, optionally substituted monosubstituted sulphinyl, optionally substituted monosubstituted sulfonyl, sulfo or tri substituted silyl, and R1a, R2a, R3-R5 each independently link together by an arbitrary combination, and it may be formed a ring structure).

20. Compound represented by



, prodrug thereof, pharmaceutically permitted salt thereof or solventate thereof is contained and is NAD(P)H oxidase inhibitor. (wherein, R1 is hydrogen, lower alkyl optionally substituted amino or optionally substituted aryl lower alkyl and R2 are hydrogen, optionally substituted lower alkyl optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl lower alkyl optionally substituted aryloxy, optionally substituted lower alkyl sulfonyl, optionally substituted aryl sulfonyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl optionally substituted heterocyclic group lower alkyl or optionally substituted amino.

Or R1 and R2 comprises together with adjacent N atom, and optionally substituted heterocycle may be formed.

R3 is hydrogen, hydroxy, lower alkoxy, halogen or optionally substituted amino.

R4 is hydrogen, lower alkyl or optionally substituted aryl.

R5 is hydroxy, optionally substituted lower alkyl optionally substituted aryl, optionally substituted aryl lower alkyl optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkenyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkenyl, optionally s, optionally substituted cycloalkyl lower alkynyl, optionally substituted aryl carbonyl, optionally substituted aryl lower alkyl carbonyl, optionally substituted heterocyclic group, halogen, CH₀, optionally substituted amino or optionally substituted imino.

21. Process for the therapy or prevention of disease it is characterised in that, and to be related to NAD(P) H to administer effective dose of compound in accordance with any of Paragraph1-20 to animal including human being.

22. Process in accordance with Paragraph21. Wherein, a the aforesaid disease is selected from the group which comprised inflammation, disturbance of pulmonary circulation, ischemic cardiac disease, Masaru circulatory disease, arteriosclerosis, diabetes mellitus complication, hypertension and proliferation associated disease.

23. Process in accordance with Paragraph21 that a the aforesaid disease is cerebral infarction or diabetic retinopathy.

24. Use of compound in accordance with any of Paragraph1-20 to produce pharmaceutical to be used in order to do prevention or therapy of a disease to be related to NAD(P) H.

25. Use in accordance with Paragraph24. Wherein, a the aforesaid disease is selected from the group which comprised inflammation, disturbance of pulmonary circulation, ischemic D disease, cerebral circulation disorder, arteriosclerosis, diabetes mellitus complication, hypertension and proliferation associated disease.

26. Use in accordance with Paragraph24 that a the aforesaid disease is cerebral infarction or diabetic retinopathy.

Detailed Description of the Invention

These inventors were discovered the compound which contained the aforesaid skeleton which had NAD(P) H inhibitory action as a result of having continued effort assiduously.

As for the term which is used in this specification, it should be understandable to be used with the definition to be used in an aforesaid sphere usually so long as it is not in particular mentioned.

In this specification, as "alkyl" used singly or in combination with other terms, branched or straight

chain c1-C20 alkyl is included.

For example, methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, 1-butyl, t-butyl, n-pentyl, 1-ethyl propyl, 2-methyl butyl, 3-methyl butyl, 2,2-dimethyl propyl, n-hexyl, 2-methyl pentyl, 3-methyl pentyl, 4-methyl pentyl, n-heptyl, 2-methyl hexyl, 3-methyl hexyl, 4-methyl hexyl, 5-methyl hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, tetrahydrogeranyl, n-dodecyl, n-tri decyl, n-tetradecyl, n-pentadecyl, n-hexadecyl, n-octadecyl, n-nonadecyl and n-eicosanyl are nominated.

Preferably C1 to C9 alkyl is nominated.

More preferably C1 to C6 alkyl, in particular preferably C1-C4 alkyl are nominated.

As the embodiment which substituent is desirable for in "optionally substituted alkyl", halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted substituted carbonyl oxy, optionally substituted carbamoyl, diazo, cyanogen, optionally substituted amino, optionally substituted imino, optionally substituted amidine, azide, nitro, two thoron, mercapto, optionally substituted monosubstituted thio, optionally substituted monosubstituted thio oxy, optionally substituted monosubstituted sulphinyl, optionally substituted monosubstituted sulfonyl, sulfo, optionally substituted saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon group, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocyclic group, optionally substituted heterocyclic oxy, optionally substituted acyl and tri substituted silyl and the like are nominated.

Moreover, in this specification, it states with carbon number in group thereof being 1-10, preferably 1-8, more preferably 1-6, more particularly preferably 1-4 various group "is lower".

In this specification, number of substituents to substitute hydrogen in alkyl group in "optionally substituted alkyl" is 1-5, preferably 1-3.

Position of substituent is not restricted in particular.

In this specification, as "optionally substituted alkenyl", branched or straight chain c2 to C12 alkenyl is

included.

These can contain double bond the possible number that can be located in, and configuration can be recovered (E) configuration or (Z) configuration in their double bond, but for example vinyl, allyl, isopropenyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 1-octenyl, geranyl, 1-decenyl, 1-tetra decenyl, 1-octadecenyl, 9-octadecenyl, 1-eicosenyl, 3,7,11,15-tetramethyl-1-hexadecenyl and the like is included.

Preferably C2 to C8 alkenyl is nominated.

More preferably C2 to C6 alkenyl is nominated.

Wherein vinyl in particular, allyl, isopropenyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl are preferred.

In this specification, as "optionally substituted", aforesaid "is the top and similar as in case of called "alkyl" which may substitute".

In this specification, number of substituents is 1-5, preferably 1-3 in "optionally substituted alkenyl".

Position of substituent is not restricted in particular.

In this specification, as "optionally substituted alkynyl", branched or straight chain c2 to C12 alkynyl is included.

It is possible that these contain triple bond the possible number that can be located in, but alkynyl group and the like which may contain for example ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (propargyl), carbon number 2 to 20 double bond such as for example 2-butenyl, 2-pentene-4-ynyl and the like are nominated.

Preferably C2 to C8 alkynyl is nominated.

More preferably C2 to C6 alkynyl is nominated.

In this specification, as "optionally substituted", it is similar as in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted".

In this specification, number of substituents is 1-5, preferably 1-3 in "optionally substituted alkynyl".

Position of substituent is not restricted in particular.

It is halogen, hydroxy, lower alkoxy, lower alkenyloxy and acyl group that is preferred in the aforesaid substituent.

In this specification, acyl group and the like to be derived from the optionally substituted carboxylic acid, optionally substituted hydroxycarboxylic acid as "optionally substituted acyl" is nominated.

In an embodiment, group and the like represented with formula $R_6C(O)-$, $R_7C(O)-$ (wherein, R_6 and R_7 each independently denote optionally substituted hydrocarbon group or heterocyclic group) is nominated.

Preferably it is group represented by formula $R_6C(O)-$.

In this specification, it is As in "hydrocarbon group or the heterocyclic group which may be substituted" represented by R_6 and R_7 , "hydrocarbon group", alicyclic hydrocarbon group which branched or straight chain aliphatic hydrocarbon group (alkyl, alkenyl, alkynyl group or the like) and the like are nominated as acyclic group, and is saturated or unsaturated as cyclic group moiety (cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalka dienyl group or the like), aryl group and the like are nominated.

In this specification, for example, as preferred embodiment of "acyl", formyl, acetyl, propionyl, butyryl,

isobutyryl, valeryl, 1-6C alkanoyl such as for example isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl and the like, benzoyl, 2,4-dihydroxyphenyl carbonyl, 2,4-dihydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl) phenyl carbonyl and the like are nominated.

As "optionally substituted", it is similar as in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted".

Number of substituents to substitute hydrogen in acyl group in "optionally substituted acyl" is 1-5, preferably 1-3.

Position of substituent is not restricted in particular.

Moreover, as preferred example of "optionally substituted acyl", optionally substituted acetyl, optionally substituted benzoyl group are nominated, wherein as substituent and site of substitution substituting benzene ring hydrogen of benzoyl group, for example 2-, 3-, or 4-fluoro, 2-, 3-, or 4-chloro, 2-, 3-, or 4-bromo, 2-, 3-, or 4-iodo, 2-, 3-, or 4-methyl, 2,3-, 2,4- or 2,5-dimethyl, 2,6-, 3,4- or 3,5-dimethyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- or 3,4,5-trimethyl, 2-, 3-, or 4-ethyl, 2-, 3-, or 4-propyl, 2-, 3-, or 4-trifluoromethyl, 2-, 3-, or 4-methoxy, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dimethoxy, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- or 3,4,5-trimethoxy, 2-, 3-, or 4-ethoxy, 2-, 3-, or 4-propoxy, 2-, 3-, or 4-trifluoromethoxy, 2-, 3-, or 4-cyanogen, 2-, 3-, or 4-nitro.

And the combination that is these substituents and arbitrary possible of site of substitution is nominated.

In this specification, as "tri substituted silyl", it states with radical substituted onto hydrogen of 3 of silyl (-SiH₃).

Tri substituted silyl may be substituted preferably. It is dialkyl silyl, dialkyl monoaryl silyl or mono alkyl diaryl silyl.

As embodying example of trialkylsilyl, trimethylsilyl, triethylsilyl, t-butyldimethylsilyl are nominated.

As example of mono alkyl diaryl silyl, t-butyl diphenyl silyl or the like is nominated.

In this specification, as aliphatic hydrocarbon group of the "aliphatic hydrocarbon group which may be substituted", it states with branched or straight chain aliphatic hydrocarbon group (alkyl, alkenyl, alkynyl group or the like).

In this specification, as "halogen", for example, fluorine, chlorine, bromine, iodine are nominated.

As "optionally substituted", it is similar as in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted".

In this specification, for example, as "optionally substituted alkoxy", "lower alkoxy", "lower alkenyloxy" and the like are nominated.

In this specification, as "lower alkoxy", lower alkyl thereof is same as the aforesaid definition. However, for example, alkoxy of carbon number 1 to 6 such as for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, iso butoxy, neo butoxy, t-butoxy, pentoxy, iso pentoxy and the like are nominated.

As "optionally substituted", it is similar as in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted".

In this specification, as "lower alkenyloxy", lower alkenyl thereof is same as the aforesaid definition. However, for example, vinyloxy, allyloxy, 1-propenyl oxy, 2-methyl-1-propenyl oxy, 1-butenyloxy, 2-butenyloxy, 3-butenyloxy, 2-ethyl-1-butenyloxy, 3-methyl-2-butenyloxy, 1-pentenyl oxy, 2-pentenyl oxy, 3-pentenyl oxy, 4-pentenyl oxy, 2-7C alkenyloxy such as for example 4-methyl-3-pentenyl oxy and the like are nominated.

As "optionally substituted", it is similar as in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted".

In this specification, as "aryloxy", in embodiments, group and the like represented with formula R8O- (wherein, R8 is same as the definition of "optionally substituted aryl") is nominated.

For example, phenoxy and the like are nominated.

In this specification, in an embodiment, as the "monosubstituted carbonyl oxy which may be substituted,

group and the like represented with formula $R_9C(O)O-$, $R_{10}OC(O)O-$ (wherein, R_9 and R_{10} are same as the definition of optionally substituted acyl") is nominated.

For example, alkyl carbonyl oxy, cycloalkyl carbonyl oxy, aryl carbonyl oxy, heterocyclic carbonyl oxy and the like are nominated.

In this specification, as "alkyl carbonyl oxy", for example, methyl carbonyl oxy, ethyl carbonyl oxy, propyl carbonyl oxy, isopropyl carbonyl oxy, butyl carbonyl oxy, isobutyl carbonyl oxy, t-butyl carbonyl oxy, pentyl carbonyl oxy, isopentyl carbonyl oxy, neopentyl carbonyl oxy, t-pentyl carbonyl oxy, β , 2-7C alkyl carbonyl oxy such as for example xyl carbonyl oxy and the like are nominated.

As "optionally substituted", it is similar as in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted".

In this specification, as "optionally substituted carbamoyl", it is formula $R_{11}R_{12}NC(=O)-$. (wherein, R_{11} and R_{12} hydrogen, optionally substituted lower alkyl optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl lower alkyl, optionally substituted aryloxy lower alkyl, optionally substituted lower alkyl sulfonyl, optionally substituted aryl sulfonyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl, optionally substituted heterocyclic group lower alkyl, optionally substituted amino). Group and the like represented with] which may form the heterocycle which R_{11} and R_{12} comprise together with adjacent N atom, and may be substituted is nominated.

As "optionally substituted carbamoyl", in an embodiment for example, carbamoyl, N-mono lower alkyl carbamoyl, N,N-dilower alkyl carbamoyl, N-hydroxy carbamoyl, N-lower alkoxy carbamoyl, N-hydroxy-N-lower alkyl carbamoyl, N-lower alkoxy-N-lower alkyl carbamoyl, N-phenylcarbamoyl, N-substituted phenylcarbamoyl group and the like are nominated.

As "optionally substituted", it is similar as in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted".

As the aforesaid "N-mono lower alkyl carbamoyl", lower alkyl thereof is same as the aforesaid definition. However, for example, N-methylcarbamoyl, N-ethyl carbamoyl, N-propyl carbamoyl, N-

isopropyl carbamoyl, N-pentyl carbamoyl, N-iso pentyl carbamoyl, N-neopentyl carbamoyl, N-t-pentyl carbamoyl, N-1-ethyl propyl carbamoyl, N-hexylcarbamoyl and the like are nominated.

As the aforesaid "N,N-dilower alkyl carbamoyl", lower alkyl thereof is same as the aforesaid definition. However, for example, N,N-dimethylcarbamoyl, N-ethyl-N-methylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N-methyl-N-propyl carbamoyl, N-butyl-N-methylcarbamoyl, N-butyl-N-ethyl carbamoyl, N-butyl-N-propyl carbamoyl, N-butyl-N-isopropyl carbamoyl, N,N-dibutyl carbamoyl, N-ethyl-N-propyl carbamoyl, N,N-dipropyl carbamoyl, N-isopropyl-N-n-propyl carbamoyl, N-isopropyl-N-methylcarbamoyl and the like are nominated.

As the aforesaid "N-hydroxy-N-lower alkyl carbamoyl", lower alkyl thereof is same as the aforesaid definition. However, for example, N-hydroxy-N-methylcarbamoyl, N-hydroxy-N-ethyl carbamoyl, N-hydroxy-N-propyl carbamoyl, N-hydroxy-N-butyl carbamoyl, N-hydroxy-N-isopropyl carbamoyl, N-hydroxy-N-isobutyl carbamoyl, N-hydroxy one N-sec-butyl carbamoyl, N-hydroxy-N-t-butyl carbamoyl, N-hydroxy-N-pentyl carbamoyl, N-hydroxy-N-iso pentyl carbamoyl, N-hydroxy-N-lower alkyl carbamoyl group of carbon number 2-7 such as for example N-hydroxy-N-neopentyl carbamoyl and the like are nominated.

As the aforesaid "N-lower alkoxy-N-lower alkyl carbamoyl". Lower alkyl thereof is same as the aforesaid definition, n-lower alkoxy one N-lower alkyl carbamoyl that total carbon number thereof is 3 to 13, for example N-methoxy-N-methylcarbamoyl, N-methoxy-N-ethyl carbamoyl, N-methoxy-N-propyl carbamoyl, N-methoxy-N-butyl carbamoyl, N-methoxy-N-isopropyl carbamoyl, N-methoxy-N-isobutyl carbamoyl, N-methoxy-N-sec-butyl carbamoyl, N-methoxy-N-t-butyl carbamoyl, N-methoxy-N-pentyl carbamoyl, N-methoxy-N-iso pentyl carbamoyl, N-methoxy-N-neopentyl carbamoyl and the like are nominated.

As substituent of the aforesaid "N-substituted phenylcarbamoyl", lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy and the like are nominated, and those meanings are similar to the aforesaid definition. However, for example, as preferred embodiment of "N-substituted phenylcarbamoyl", (4-methylphenyl) carbamoyl, (4-ethylphenyl) carbamoyl, (4-hydroxyphenyl) carbamoyl, (4-methoxyphenyl) carbamoyl (2,3-dihydroxyphenyl), carbamoyl (2,3-methoxyphenyl), carbamoyl (2,4-dihydroxyphenyl), carbamoyl,

(2,4-methoxyphenyl) carbamoyl (2,6-dihydroxyphenyl), carbamoyl (2,6-methoxyphenyl), carbamoyl (2,4,6-trihydroxyphenyl), carbamoyl (2,4,6-trimethoxyphenyl), carbamoyl (2,4-dimethoxy-6-hydroxyphenyl), carbamoyl (2,6-dimethoxy-4-hydroxyphenyl), ca, (4,6-dihydroxy-2-methoxyphenyl) carbamoyl (2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl), carbamoyl (2,3,4-trimethoxyphenyl), carbamoyl (2,3-dimethoxy-4-hydroxyphenyl), carbamoyl (2,4-dimethoxy-3-hydroxyphenyl), carbamoyl (2,3-dihydroxy-4-methoxyphenyl), (2,4-dihydroxy-3-methoxyphenyl) carbamoyl (2,4-dimethoxy-6-methylphenyl), carbamoyl (2,6-dimethoxy-4-methylphenyl), carbamoyl and the like are nominated.

In this specification, for example, as "optionally substituted amino", amino, mono lower alkyl amino, dilower alkyl amino, lower alkyl carbonylamino group, lower alkoxy carbonyl lower alkyl amino, hydroxy lower alkyl amino, carbamoyl amino, lower alkoxy lower alkyl amino, lower alkyl sulfonyl amino, cycloalkyl amino and the like are nominated.

As "optionally substituted", it is similar as in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted".

Said substituent comprises together with N atom of amino, and heterocycle may be formed.

As the aforesaid "mono lower alkyl amino", lower alkyl thereof is same as the aforesaid definition. However, for example, methylamino, ethylamino, propylamino, isopropyl-amino, butyl amino, isobutyl amino, sec-butylamino, t-butylamino, carbon number 1-6 mono lower alkyl amino group such as for example pentyl amino, isopentyl amino, hexyl amino and the like are nominated.

As the aforesaid "dilower alkyl amino". Di lower alkyl amino that lower alkyl thereof is same as the aforesaid definition, and total carbon number thereof is 2-20, for example dimethylamino, ethylmethyl amino, diethylamino, methylpropyl amino, ethyl propylamino, isopropyl methylamino, isopropyl ethylamino, butyl methylamino, butyl ethylamino, in butyl methylamino, in butyl ethylamino and the like are nominated.

As the aforesaid "lower alkyl carbonylamino", lower alkyl thereof is same as the aforesaid definition. However, for example, alkyl carbonylamino radical of carbon number 2 to 7 such as for example methyl carbonylamino, ethyl carbonylamino, propyl carbonylamino, isopropyl carbonylamino, butyl

carbonylamino, isobutyl carbonylamino, sec-butyl carbonylamino, t-butyl carbonylamino, pentyl carbonylamino, isopentyl carbonylamino and the like are nominated.

In this specification, as "imino", it states with R13-NH-CR14 group or CR15 = NH radical, and wherein, R13-R15 means hydrogen, aforesaid "alkyl", "aralkyl", "acyl", optionally substituted aryl sulfonyl (for example alkyloxyphenyl sulfonyl) alkylsulfonyl, carbamoyl and the like.

In this specification, hydroxy, alkoxy, "alkyl", "aralkyl", "acyl", optionally substituted aryl sulfonyl (for example alkyloxyphenyl sulfonyl) alkylsulfonyl, carbamoyl and the like are nominated as example of substituent in "optionally substituted imino".

For example, "optionally substituted imino", imino, hydroxyimino (oxime), methylimino, ethyl imino, dimethyl imino, benzyl imino, benzoyloxy imino, benzoyl imino, acetylimino, propionyl imino, tert butoxy carbonyl imino, methylsulfonyl imino, 4-methoxyphenyl sulfonyl imino and the like are nominated.

Imino in particular, methylimino, dimethyl imino, diethyl imino, acetylimino are preferred.

In this specification, as "optionally substituted amidino", it states with -C(=NH)NH_2 radical, and substituent is similar to it in case of "alkyl" named aforesaid "optionally substituted" in "optionally substituted amidino", and nitrogen atom of an any may be substituted.

In this specification, for example, as the "saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon group which may be substituted", cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalkynyl, cycloalka dienyl and the like are nominated.

As example of the aforesaid cycloalkyl group, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, bicyclo[2.2.1] heptyl, bicyclo[2.2.2] octyl, bicyclo[3.2.1] octyl, bicyclo[3.2.2] nonyl, bicyclo[3.3.1] nonyl, bicyclo[4.2.1] nonyl, 3-20C cycloalkyl group and the like such as for example bicyclo[4.3.1] decyl, adamantyl and the like are nominated.

As example of the aforesaid cycloalkenyl group, for example, and cycloalkenyl group and the like of 4-

20C is nominated such as 2-cyclopentyl-1-yl, 3-cyclopenten-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl, carbon number such as for example 3-cyclohexen-1-yl and the like.

As example of the aforesaid cycloalka dienyl group, for example, cycloalka dienyl group and the like of 4-20C is nominated such as 2,4-cyclopentadien-1-yl, 2,4-cyclohexa dien-1-yl, carbon number such as for example 2,5-cyclohexa dien-1-yl and the like.

In this specification, for example, as "optionally substituted aryl", 6-20C aryl group and the like such as for example phenyl, indenyl, naphthyl, (1-naphthyl, 2-naphthyl and the like), anthryl, phenanthryl, acenaphthylenyl, fluorenyl (9-fluorenyl, 1-fluorenyl and the like) or the like is nominated.

(substituted). Aryl includes both of unsubstituted aryl and substituted aryl.

2-, 3-, or 4-fluoro wherein, for example as substituent and site of substitution of benzene ring of "optionally substituted phenyl", 2-, 3-, or 4-bromo = 2-, 3-, or 4-chloro, 2-, 3-, or 4-iodo, 2-, 3-, or 4-methyl, 2,3-, 2,4- or 2,5-dimethyl, 2,6-, 3,4- or 3,5-dimethyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- or 3,4,5-trimethyl.

The combination that is substituent of 2-, 3-, or 4-ethyl, 2-, 3-, or 4-propyl, 2-, 3-, or 4-trifluoromethyl, 2,3- = 2-, 3-, or 4-methoxy, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- or 3,5-dimethoxy, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- or 3,4,5-trimethoxy, 2-, 3-, or 4-ethoxy, 2-, 3-, or 4-propoxy, 2-, 3-, or 4-trifluoromethoxy, 2-, 3-, or 4-cyanogen, 2-, 3-, or 4-nitro and these and arbitrary possible of site of substitution is nominated.

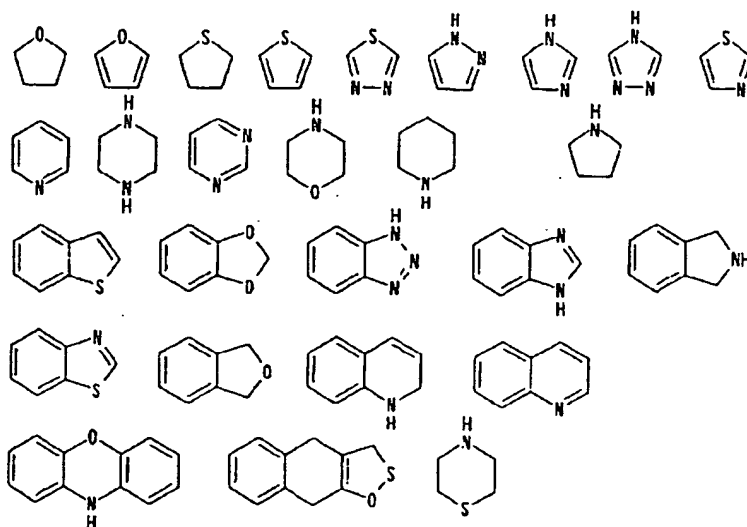
In this specification, aromatic fused heterocycle group or non aromatic monocyclic heterocyclic group and the like which oxygen, sulfur, heterocyclic group containing 1 heteroatom at least of nitrogen are meant as atom constituting ring system as heterocyclic group of "the heterocyclic group which may be substituted", and have tricyclic characteristics or for example aromatic monocyclic heterocyclic group, 2 bamboo blind is nominated.

As embodiment of monocyclic heterocyclic group thereof, for example, furyl, thienyl, pyronyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl,

furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, quinolyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl and the like are nominated.

Moreover, for example, as embodiment of aromatic fused heterocycle group having dicyclic or tricyclic characteristics thereof, benzofuranyl, the isobenzofuranyl, benzo (b) thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzo isoxazolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzo isothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnonyl, quinazolinyl, quinoxaliny, phthalidinyl, naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl, alpha-carbolinyl, beta-carbolinyl, gamma-carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathienyl, thianthrenyl, phenathridinyl (sic), phenathrolinyl (sic), indoliziny, pyrrolo (1,2-b) pyridazinyl, pyrazolo (1,5-a) pyridyl, imidazo (1,2-a) pyridyl, imidazo (1,5-a) pyridyl, imidazo (1,2-b) pyridazinyl, imidazo (1,2-a) pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo (4,3-a) pyridyl, 1,2,4-triazolo (4,3-a) pyridazinyl and the like are nominated.

Below, as preferred heterocyclic group, examples comprise compounds of formula wherein one of the hydrogens is missing.



Wherein, it is the arbitrary position which is chemically possible, and deficiency position of hydrogen obtains it, and there may be it on aromatic ring, and there may be it on non aromatic ring.

More preferably, it is 5-7 membered N atom containing non-aromatic ring and for example, is piperazinyl, piperidinyl or pyrrolidinyl.

In this specification, in an embodiment, as the "heterocyclic oxy which may be substituted", group and the like represented with formula R160- (wherein, R16 denotes optionally substituted heterocyclic group) is nominated.

As the aforesaid "saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon group which may be substituted", "optionally substituted aryl", preferred example of substituent of "the heterocyclic group which may be substituted", for example optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, halogen, hydroxy, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted monosubstituted carbonyl oxy, optionally substituted carbamoyl, diazo, cyanogen, optionally substituted amino, optionally substituted imino, optionally substituted amidine, azide, nitro, two thoron, mercapto, optionally substituted monosubstituted thio, optionally substituted monosubstituted thio oxy, optionally substituted monosubstituted sulphinyl, optionally substituted substituted sulfonyl, sulfo, optionally substituted saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon group, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocyclic group, optionally substituted heterocyclic oxy, optionally substituted acyl and tri substituted silyl and the like are nominated.

If there is substituent, number thereof is 1-3, preferably 1.

Position of substituent is not restricted in particular.

It is lower alkyl substituted by hydroxy, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, lower alkyl carbonyl oxy or hydroxy, lower alkoxy or lower alkyl carbonyl group that is preferred in the aforesaid substituent.

Is aforesaid ||, as "preferred example of lower alkyl carbonyl j, lower alkyl thereof is the aforesaid definition and identical". However, for example, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, 2-6C

alkanoyl group such as for example isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl and the like are nominated.

As preferred example of the aforesaid "lower alkoxycarbonyl", lower alkoxy thereof is the aforesaid definition and identical. However, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxy carbonyl, 2-7C alkoxycarbonyl group such as for example n-butoxy carbonyl and the like are nominated.

It is just what the roller was described as term of substituent of the "aliphatic hydrocarbon group which might be substituted" when it was meant of substituent except it.

In this specification, in an embodiment, as the "monosubstituted thio which may be substituted", group and the like represented with formula R17S- (wherein, R17 denotes optionally substituted hydrocarbon group or heterocyclic group) is nominated.

As ideal "??? thio", for example, monosubstituted thio group of carbon number 1-6 such as for example methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butyl thio, isobutyl thio, neo butyl thio, t-butylthio, pentyl thio, hexyl thio and the like are nominated.

In this specification, in an embodiment, as the "monosubstituted thio oxy which may be substituted", group and the like represented with formula R18SO- (wherein, R18 denotes optionally substituted hydrocarbon group or heterocyclic group) is nominated.

In this specification, in an embodiment, as the "monosubstituted sulfonic acid which may be substituted", group and the like represented with formula R19S(O)2- (wherein, R19 denotes optionally substituted hydrocarbon group or heterocyclic group) is nominated.

In an embodiment, as the "monosubstituted sulphinic acid which may be substituted", group and the like represented with formula R20S(O)- (wherein, R20 denotes optionally substituted hydrocarbon group or heterocyclic group) is nominated.

In this specification, it is As in "hydrocarbon group or the heterocyclic group which may be substituted" represented by R17-R20, "hydrocarbon group", alicyclic hydrocarbon group which branched or straight

chain aliphatic hydrocarbon group (alkyl, alkenyl, alkynyl group or the like) and the like are nominated as acyclic group, and is saturated or unsaturated as cyclic group moiety (cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalka dienyl group or the like), aryl group and the like are nominated.

The one which is same it was exemplified in the aliphatic hydrocarbon group which might make monosubstituted as example of alkyl, alkenyl, alkynyl group of the aforesaid "hydrocarbon group" is nominated.

The one which is same it was exemplified in substituent of the "aliphatic hydrocarbon group which might be substituted" as example of cycloalkyl, cycloalkenyl, cycloalka dienyl group of the aforesaid "hydrocarbon group" is nominated.

As example of aryl group of the aforesaid "hydrocarbon group", for example, 6-20C aryl group and the like such as for example phenyl, indenyl, naphthyl, (1-naphthyl, 2-naphthyl and the like), anthryl, phenanthryl, acenaphthylene, fluorenyl (9-fluorenyl, 1-fluorenyl and the like) or the like is nominated.

Oxygen, sulfur, aromatic fused heterocycle group and the like which heterocyclic group containing 1 heteroatom is meant and is preferably at least heteroaromatic ring group, and have for example aromatic monocyclic heterocyclic group, dicyclic or tricyclic characteristics of nitrogen are nominated as atom constituting ring system as "heterocyclic group" in the aforesaid "hydrocarbon group or heterocyclic group which may be substituted".

As embodiment of monocyclic heterocyclic group thereof, for example, furyl, thienyl, pyronyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, quinolyl and the like are nominated.

Moreover, for example, as embodiment of aromatic fused heterocycle group having dicyclic or tricyclic characteristics thereof, benzofuranyl, the isobenzofuranyl, benzo (b) thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, 1,2-benzo isoxazolyl, benzothiazolyl, 1,2-benzo isothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnonyl, quinazolinyl, quinoxaliny, phthalidinyl,

naphthyridinyl, purinyl, pteridinyl, carbazolyl, alpha-carbolinyl, beta-carbolinyl, gamma-carbolinyl, acridinyl, phenoxazinyl, phenothiazinyl, phenazinyl, phenoxathienyl, thianthrenyl, phenathridinyl (sic), phenathrolinyl (sic), indolizinyl, pyrrolo (1,2-b) pyridazinyl, pyrazolo (1,5-a) pyridyl, imidazo (1,2-a) pyridyl, imidazo (1,5-a) pyridyl, imidazo (1,2-b) pyridazinyl, imidazo (1,2/ a) pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo (4,3-a) pyridyl, 1,2,4-triazolo (4,3-a) pyridazinyl and the like are nominated.

Wherein heterocyclic group containing only oxygen atom as ring system atom, for example furyl, benzo (b) furyl, 2H m pyran-3-yl, isobenzofuran, 2H-chromen-3-yl, xanthenyl, chromanyl, isochromanyl, 2H-S mouth (3,2-b) pyran, cyclopenta (b) pyran, 2H-benzopyranyl and the like are more preferred.

As substituent of the aforesaid "hydrocarbon group or heterocyclic group which may be substituted", the "saturated or unsaturated alicyclic hydrocarbon group which may be substituted" which is substituent of the "aliphatic hydrocarbon group which may be substituted", "optionally substituted aryl" and group same as substituent of "the heterocyclic group which may be substituted" are nominated.

As preferred embodiment of the "aliphatic hydrocarbon group which may be substituted", for example, in addition to the following in particular preferred embodiment, isopentenyl, 2-hydroxy-3-methyl-butyl, 3-hydroxy-2-phenylpropyl, 3-(2,4-dihydroxyphenyl carbonyl) butyl, 2-methoxy-3-methyl-butyl, 3-methoxy-2-phenylpropyl, 2-(2-butenyloxy)-3-methyl-butyl, 3-(2,4-dihydroxyphenyl) propyl, 3-(2,4-dimethoxyphenyl carbonyl) butyl, 2-hydroxy-butyl, 2-hydroxy-3-methyl-pentyl, 2-methoxy-butyl, 2-methoxy-3-methyl-pentyl and the like are nominated.

As in particular preferred embodiment of the "aliphatic hydrocarbon group which may be substituted", for example, methyl, ethyl, n-propyl, 1-propyl, n-butyl, 1-butyl, n-pentyl, 3-methyl butyl, 2,2-dimethyl propyl, n-hexyl, 3-methyl butyl, 4-methyl pentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, tetrahydrogeranyl, n-decyl, n-pentadecyl, trifluoromethyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 4-pentenyl, geranyl, 2-propynyl (\$\$\$\$\$\$), 2-butenyl and the like are nominated.

In this specification, "notation" (*) shows presence of asymmetric carbon, and the R body which is stereoisomer, S body or any of mixture thereof is shown.

In the compound of this invention, various stereoisomer can be present, but both thereof are contained in \$ compound of this invention.

Moreover, when geometric isomer is present, it may be any of cis or trans.

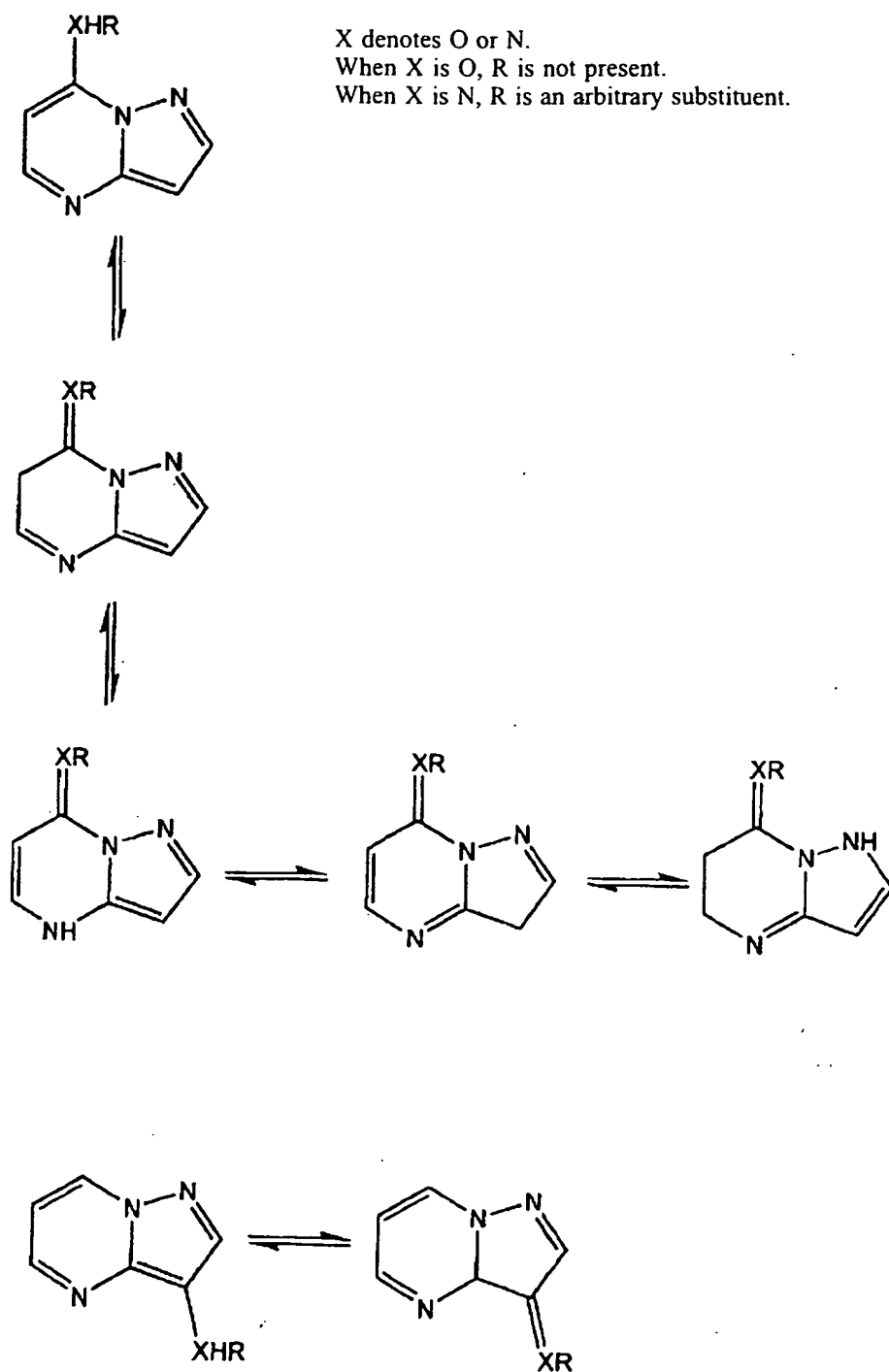
In this specification, hydroxy, Me are carbonyl, and ethyl, 1-Pr are isopropyl, and TBS is tertm butyldimethylsilyl, and, as for H, as for hydrogen, OH, as for Et, SEM denotes 2-(trimethylsilyl) ethoxymethyl.

Bzl is benzyl, and Me is carbonyl, and Ph is phenyl, and MOM is methoxymethyl, and TMS is trimethylsilyl, and straight chain hexyloxy, Ts are p-toluenesulfonyl, and TBDPS is tert-butyl diphenyl silyl, and But is tert-butyl, and iPr is isopropyl, and, as for prenyl, as for prenyl group (3-methyl-2-butenyl group), prenyloxy, as for prenyl oxy, "OC6H, one c", as for cyclohexyl oxy, "OC6H, 1-n", plcolyloxy denotes picoryl oxy.

Moreover. "2" shows that is disubstituted.

(substituted). (substituted) is used in alkyl, (substituted) aryl or the like in order to show both of unsubstituted although functional group thereof is substituted.

Compound containing alpha hydrogen to substituent of this invention contains following tautomer.



These tautomers are contained in this invention.

Compounds of this invention (1a) is preferably compound (1) and is more preferably compound (1-1).

In compound (1a), R1a is preferably optionally substituted carbamoyl and is more preferably CONR1R2.

R2a is preferably hydrogen.

In compound (1a), when R1a, R2a, R3-R5 link together by an each arbitrary combination, and ring structure is formed, said ring includes the preferably aforesaid heterocycle which may be substituted and optionally substituted hydrocarbon ring and is 5-7 membered ring.

When the Practical Embodiment of 1 of this invention was shown with aforesaid formulae (1), R1 is hydrogen.

R2 is optionally substituted aryl.

R3 is hydrogen or the amino which may be substituted and R4 is hydrogen.

R5 is the compound which is optionally substituted aryl.

When the preferred Practical Embodiment of this invention was shown with aforesaid formulae (1), R1 is hydrogen.

It is the aryl which R2 may be substituted by substituent more than 1 or 2 which is selected from the group which comprised optionally substituted heterocyclic group, lower alkyl carbonyl, cycloalkyl, lower alkyl optionally substituted amino and phenyl.

R3 is hydrogen or the amino which may be substituted and R4 is hydrogen.

R5 is the compound which is the aryl which may be substituted by the substituent which is selected from the group which comprised halogen, halogenation lower alkyl, aryl lower alkyl oxy, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower alkyl thio, phenyl, phenyloxy, phenyl lower alkyl, phenyl lower alkyl oxy, phenyl lower alkyl amino, phenyl lower alkyl thio, phenyl lower alkenyl, phenylcarbamoyl, amino, cycloalkyl lower alkyl oxy and heteroaryl lower alkyl oxy.

When the more preferred Practical Embodiment of this invention was shown with aforesaid formulae (1), it is comprise the following. R1 is hydrogen.

R2 is phenyl substituted by substituent more than 1 or 2 which was selected from the group which comprised optionally substituted heterocyclic group, lower alkyl carbonyl, cycloalkyl, lower alkyl optionally substituted amino and phenyl.

R3 is hydrogen or the amino which may be substituted and R4 is hydrogen.

R5 is phenyl substituted by the substituent which was selected from the group which comprised halogen, halogenation lower alkyl, aryl lower alkyl oxy, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower alkyl thio, phenyl, phenyloxy, phenyl lower alkyl, phenyl lower alkyl amino, phenyl lower alkyl thio, phenyl lower alkenyl, phenylcarbamoyl, amino, cycloalkyl lower alkyl oxy and heteroaryl lower alkyl oxy.

In the aforesaid Practical Embodiment, R2 is preferably phenyl substituted by optionally substituted heterocyclic group and is more preferably phenyl substituted by optionally substituted 5-7 membered N atom containing non-aromatic aliphatic heterocyclic group (example = piperazine, piperidine, pyrrolidino) .

In this case, substituent of "optionally substituted" can be present in arbitrary position on heterocyclic and/or phenyl.

In R3 (,). Substituent is lower alkylene which preferably heteroatom may exist among (example = -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CO-CH₂-CH₂-), mono or dilower alkyl optionally substituted phenyl in optionally substituted amino (substituent = halogen and the like).

When the more preferred Practical Embodiment of this invention was shown with aforesaid formulae (1). A compound wherein, R1 is hydrogen.

R2 is selected from the group which comprised optionally substituted 2-, 3- and 4-piperazino phenyl, optionally substituted 2-, 3- and 4-pyrrolidino phenyl and optionally substituted 2-, 3- and 4-piperidino phenyl and R3 is hydrogen and R4 is hydrogen.

R5 is phenyl substituted by the substituent which was selected from the group which comprised halogen, halogenation lower alkyl lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower alkyl thio, phenyl, phenyloxy, phenyl lower alkyl, phenyl lower alkyl oxy, phenyl lower alkyl amino, phenyl lower alkyl thio, phenyl

lower alkenyl, phenylcarbamoyl, amino, cycloalkyl lower alkyl oxy and heteroaryl lower alkyl oxy.

As "salt" of the target compound of this invention, the salt which is pharmacologically acceptable is preferred, and salt of for example inorganic base, salt of organic base, salt of inorganic acid, salt of organic acid, basicity or or the like of acidic amino salt is nominated.

As salt of inorganic base, alkali metal salt such as sodium salt, potassium salt or the like, alkaline earth metal salt such as calcium salt, magnesium salt, barium salt or the like and aluminium salt, ammonium salt or the like are nominated.

As salt of organic base, salt such as trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N, N'-dibenzylethylenediamine or the like is nominated.

As salt of inorganic acid, salt such as hydrochloric acid, hydrofluoric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, perchloric acid, hydroiodic acid or the like is nominated.

As salt of organic acid, formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, mandelic acid, ascorbic acid, lactic acid, gluconic acid, methanesulfonic acid, salt such as p-toluenesulfonic acid, benzenesulfonic acid or the like are nominated.

As salt of basic amino acid, salt such as arginine, lysine, ornithine or the like is nominated, and, as salt of acidic amino acid, salt such as aspartic acid, glutamic acid or the like is nominated.

The compound of this invention containing one or more chiral center can exist as optically active substance.

In the same way said compound alkenyl or alkenylene being including it, cis and probability of trans isomer are present.

Mixture of R- and S-isomer including R- and S-isomer, mixture and racemic mixture of cis and trans isomer is included by range of this invention.

Asymmetric carbon atom can be present with substituent such as alkyl group.

All the such isomers are included in the same way as in mixtures thereof in this invention.

When specific stereoisomer is desired, it is produced using process to separate using well known method after starting material containing asymmetric center separated beforehand is produced using well known method to a person skilled in the art submitting to it to stereospecific reaction or being produced mixture of stereoisomer.

Prodrug is the compound which it is derivative of compound having NAD(P) H oxidase inhibiting activity to contain chemical or the group which can be metabolically decomposed, and comprise pharmacologically active compound in in-vivo under physiological condition by solvolysis.

Derivative of said compound has activity in both of acid derivative or base derivative. However, acid derivative is useful in solubility, tissue connectivity, release regulation in hoof milk species life (Bungard, H, Design of Prodrugs, pp. 7-9,21-24, Elsevier, Amsterdam 1985).

For example, prodrug including acidic derivative such as amide to be produced because the acidic compound which is comprised and ester to be produced by reacting suitable alcohol react acidic compound and the suitable amine that it is been made into, too is well-known to a person skilled in the art.

Ester of aromatic is preferred prodrug whether it is the aliphatic which is simple derivitised from the acidic group which said compound is containing.

More preferably it is C1-C6 alkyl ester (for example methyl ester, ethyl ester, n-propyl ester, isopropylester, n-butyl ester, isobutyl ester, tert-butyl ester) morpholinoethyl ester and N,N-diethyl glycol amide ester of acidic group.

The prodrug which is methyl ester can be produced by the reaction of the sodium salt of compound represented by for example general formula (Ia) with methyl iodide (can be acquired from Aldrich Chemical Co, Milwaukee, Wisconsin USA; product number No. 28, 956-6) (in solvent such as for example dimethylformamide and the like).

The prodrug which is ethyl ester can be produced by the reaction of the sodium salt of compound represented by for example general formula (Ia) with ethyl iodide (can be acquired from Aldrich Chemical Co, Milwaukee, Wisconsin USA; product number No.1-778-O) (in solvent such as for example dimethylformamide and the like).

The prodrug which is N,N-diethyl glycol amide ester can be produced by the reaction of the sodium salt of compound represented by general formula (Ia) with 2-chloro-N,N-diethylacetamide (can be acquired from Aldrich Chemical Co, Milwaukee, Wisconsin USA; product number No. 25, 099-6) (in solvent such as for example dimethylformamide and the like).

The prodrug which is the morpholinoethyl ester can be produced by the reaction of the sodium salt of compound represented by general formula (Ia) with 4-(2-chloroethyl) morpholine hydrochloride (can be acquired from Aldrich Chemical Co, Milwaukee, Wisconsin USA; product number No.C4,220-3) (in solvent such as for example dimethylformamide and the like).

Depending on the situation, a double ester form prodrug such as (acyl oxy) alkyl ester or ((alkoxycarbonyl)oxy) alkyl ester can be produced.

In this specification, the comprising term which "pharmacologically acceptable" is mixed with other component in formulation, and that it is not adverse is meant for recipient.

As "solventate" of the target compound of this invention, hydrate and alcohol ?? are exemplified, and hydrate is preferred, and moreover hydrate salt is included, and in an embodiment monohydrate, dihydrate, hexahydrate and the like are nominated.

As composition, medicinal composition (quasi drug is included), animal drug (animal industry drug, veterinarian drug, fisheries drug or the like) composition and the like are nominated.

In other words, in a person and animal, as NAD(P)H inhibitor, or it is useful as diagnostic agent checking a disease to be related to NAD(P) H.

In the disease that it can be dealt using a composition of this invention, inflammation, disturbance of pulmonary circulation, ischemic cardiac disease (for example coronary artery disease) menses circulatory disease (for example brain edema, cerebral infarction) arteriosclerosis (for example atherosclerosis) diabetes mellitus complication, hypertension, proliferation associated disease and the like are nominated.

General preparation method of medicinal composition below of this invention is shown.

The compound of this invention combines it with carrier permitted by pharmacological, and administration can be carried out orally or aorally as solid formulation such as for example tablet, encapsulated formulation, granule, powder, dusting powder, bougie or liquid formulation such as for example syrup, injection, suspending agent, solvent, spray agent.

As pharmacologically permitted carrier, solvent, solubilizer, suspending agent, isotonizing agent, buffer agent, analgesic and the like are nominated in liquid formulation excipient, lubricant, binding agent, disintegrating agent, collapse inhibitor, absorption accelerating agent, adsorbent, lagging material, solubilizer, stabilising agent in solid formulation.

Moreover. \$ can be used.

And a composition of this invention can be formulated substance containing NAD(P) H inhibition except this invention.

As administration pathway of aoral, intravenous injection, intramuscular injection, transnasal, \$\$,-oma and percutaneous and the like are nominated.

In solid formulation, as excipient, for example, glucose, lactose, sucrose, D-mannitol, crystalline cellulose, starch, calcium carbonate, light anhydrous silicic acid, sodium chloride, kaolin and urea and the like are nominated.

In solid formulation, as lubricant, for example, magnesium stearate, calcium stearate, boric acid powder, colloidal silicic acid, talc and polyethyleneglycol and the like are nominated.

In solid formulation, as binding agent, for example, water, ethanol, propanol, refined sugar, D-mannitol, crystalline cellulose, dextrin, methyl cellulose, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, carboxymethylcellulose, starch solution, gelatin solution, polyvinylpyrrolidone, calcium phosphate, potassium phosphate and shellac and the like are nominated.

In solid formulation, as disintegrating agent, for example, starch, carboxymethylcellulose, carboxymethylcellulose calcium, agar powder, end of lamina orchid, crosscarmellose sodium, carboxymethyl starch sodium, sodium alginate, sodium bicarbonate, calcium carbonate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester species, sodium lauryl sulfate, starch, stearic acid monoglyceride, lactose and calcium carboxymethyl cellulose and the like are nominated.

As ideal example of inhibitor collapsing in solid formulation, hydrogenation oil, SS, stearin, cacao butter and hardened oil and the like are nominated.

In solid formulation, as absorption accelerating agent, for example, quaternary ammonium salt group species and sodium lauryl sulfate and the like are nominated.

In solid formulation, as adsorbent, for example, starch, lactose, kaolin, bentonite and colloidal silicic acid and the like are nominated.

In solid formulation, as lagging material, for example, glycerol, starch and the like are nominated.

In solid formulation, as solubilizer, for example, arginine, glutamic acid, aspartic acid and the like are nominated.

In solid formulation, as stabilising agent. for example, human serum albumin, lactose and the like are nominated.

It may be coated with tablet, when preparing pill or the like, film of in accordance with requirements stomach or enteric canal soluble substance (refined sugar, gelatin, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl methyl cellulose phthalate and the like) as solid formulation.

To tablet, the tablet which was carried out ordinary agent coating in accordance with requirements, for example sugar coated tablet, gelatin encapsulation tablet, \$\$\$\$, film coatings tablet or double tablet, multilayer tablet are included.

Hard capsule and soft capsule are included to encapsulated formulation.

When, above-mentioned to form to a form of a bougie can be added for example higher alcohol, esters of higher alcohol, semi-synthetic glyceride and the like besides listed additive.

In liquid formulation as ideal example of solvent, water used for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil and maize oil and the like are nominated.

In liquid formulation as ideal example of solubilizer, polyethyleneglycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, Tris aminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate and sodium citrate and the like are nominated.

In liquid formulation as ideal example of suspending agent, detergent such as for example stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl amino propionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride, glyceryl monostearate and the like, hydrophilic macromolecule and the like such as for example for example polyvinyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, carboxymethylcellulose sodium, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropylcellulose and the like are nominated.

In liquid formulation as ideal example of isotonicizing agent, sodium chloride, glycerol, D-mannitol and the like are nominated.

In liquid formulation as ideal example of buffer agent, buffer and the like such as for example phosphate, acetate, carbonate and citrate or the like is nominated.

In liquid formulation as ideal example of bad malignant transformation medicine, benzyl alcohol, benzalkonium chloride and procaine hydrochloride and the like are nominated.

In liquid formulation as ideal example of preservatives, parahydroxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, 2-phenylethyl alcohol, dehydroacetic acid, \$\$\$\$ acid and the like are nominated.

In liquid formulation as ideal example of anti-oxidant, sulfite, ascorbic acid, alpha-tocopherol and cysteine and the like are nominated.

It is preferred when, liquid agent and the suspending agent which are prepared as injection are sterilized and to be isotonic with blood.

Usually these are sterilised by filtration using bacteria retaining filter and the like, compound of fungicide or irradiation.

After these treatments, solid is formed using process such as for example lyophilization or the like furthermore, and use immediately beforehand sterile water or sterile injectable diluent (hydrochloric acid lidocaine aqueous solution, physiological saline, dextrose aqueous solution, ethanol or mixed solution or the like of these) may be added.

Moreover, \$ \$, medicinal composition may include other agent to the dwarf who is L coloring agent, preservative, flavor, taste and flavouring agents, edulcorant if they are requirements.

In this specification, that medicinal composition including as compound of this invention or it is combined and administered with other therapeutic agent with alone is meant "if [subj] administer".

For example, it is separate, but, as for the combination, ors simultaneously simultaneously run side by side as mixture.

It can be administered with a thing of \$ consecutively \$.

Including and combined agent are separates, but moreover the procedure that it is been simultaneously (case through the vein line which for example, is separate to equal individual) administered includes the presentation which this is alike in the agent which was made to grapple together as therapy mixture, and is \$\$\$, too.

Firstly "combination" administration is given, and continuing that it administers to separate by 1 of compound or agent given to 2 is included furthermore.

In this specification, as "administers NAD(P)H oxidase inhibitor before a sign of disease to be related to NAD(P)H is found". For example, that NAD(P) H oxidase inhibitor is administered as above to anterior than a point in time that condition of disease to be related to aforesaid such that NAD(P)H or a sign is confirmed by diagnosis of medical doctor or each patient is aware of is meant.

In this specification, as "hypertension", there is meant associated disease requiring administration in mammal by acceleration properties hypertension, suprarenal hypertension, benign hypertension, borderline type hypertension, essential hypertension, ????? hypertension, idiopathy hypertension, labile hypertension, bad hypertension, \$\$\$ hypertension, ?????????????????, post partum hypertension, primary hypertension, pulmonary hypertension, renal hypertension, renovascular hypertension, secondary hypertension, curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though or systemic venous hypertension or NAD(P)H oxidase is hindered.

In this specification, as "diabetic complication", there is meant associated disease requiring administration to mammalian organisms by curative effective amount of compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount, to hinder diabetic nephropathy, diabetic \$\$\$\$\$\$, or diabetic retinopathy or NAD(P)H oxidase.

In this specification, as "arteriosclerosis", there is meant associated disease requiring administration to mammalian organisms by coronary artery hardening, hypertrophic arteriosclerosis, hypertensive arteriosclerosis, artery tunica media hardening, \$\$\$\$\$\$ arteriosclerosis, nodosity arteriosclerosis, occlusive arteriosclerosis, peripheral arteriosclerosis, curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though or senile arteriosclerosis or NAD(P)H oxidase is hindered.

In this specification, as "coronary artery disease", there is meant associated disease requiring administration to mammalian organisms by curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though angina pectoris, coronary artery cancer, coronary artery hardening, coronary artery thrombosis, coronary artery vasospasm, cardiac infarction, or myocardium stun or NAD(P)H oxidase is hindered.

In this specification, as "cerebral apoplexy", there is meant associated disease requiring administration in mammal by curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though bleeding in hypertensive brain, cerebral infarction, transient ischemia attack, or spider submembranous bleeding or NAD(P)H oxidase is hindered.

In this specification, as an "ischemic disease", there is meant associated disease requiring administration to mammalian organisms by curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though cardiac infarction, or attack or NAD(P)H oxidase is hindered.

In this specification, as "neurodegeneration is damaged", there is meant associated disease requiring administration to mammalian organisms by curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though disease or NAD(P)H oxidase related to before Alzheimer's disease, Parkinson's disease, the amyotrophic side bare sclerosis, pigmented retinitis, cerebellum modified brain tumor, or is hindered.

In this specification, with "disturbance of pulmonary circulation", there is meant associated disease requiring administration to anterior milk animal by curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though pulmonary artery thrombus, embolism,

pulmonary edema, pulmonary hypertension, or chronic cor pulmonale or NAD(P)H oxidase is hindered.

In this specification, as "nephritis", there is meant associated disease requiring administration to crest milk animal by immune complex glomerulonephritis, glomerulonephritis, immunity relation glomerulonephritis (for example proliferative glomerulonephritis) chronic glomerulonephritis, curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though or proliferative glomerulonephritis or NAD(P)H oxidase is hindered.

In this specification, as "arthritis", there is meant associated disease requiring administration to mammalian organisms by curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though acute rheumatic arthritis, chronic rheumatism, Chlamydia arthritis, chronic absorbable arthritis, chyle arthritis, arthritis on the basis of bowel disease, filarial arthritis, \$\$\$ arthritis, \$\$\$ arthritis, \$\$\$\$ arthritis, hypertrophic arthritis, juvenile arthritis, juvenile chronic arthritis, lime arthritis, neonatal arthritis of foals, nodosity arthritis, ochronotic arthritis, psoriatic arthritis, or pyogenic arthritis or NAD(P)H oxidase is hindered.

In this specification, as an "inflammatory disease", there is meant associated disease requiring administration in mammals by curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount though inflammatory enteric disease, septicemia, septicemia shock, adult respiration distress syndrome, pancreatitis are hindered. Shock caused by trauma. bronchial asthma, allergic rhinitis, rheumatoid arthritis, chronic rheumatism, arteriosclerosis, bleeding in brain, cerebral infarction, cardiac failure, cardiac infarction symptom, psoriasis, \$\$\$\$\$\$, cerebral apoplexy, acute bronchitis, chronic bronchitis, acute bronchiolitis, chronic bronchiolitis, arthrosis deformans, gout, myelitis, ankylosing spondylitis, \$\$\$\$ syndrome, psoriasis arthropathy, spondylitis, young person arthropathy or young person ankylosing spondylitis, reactive arthropathy, infectivity arthritis or arthritis after infection, gonococcal arthritis, tuberculous arthropathy, viral arthritis, arthritis by fungus, syphilitic arthritis, Lyme disease, arthritis caused by "vasculitis syndrome". Is used repeated ly species-itis (tennis elbow), carpal tunnel syndrome in port of nodosity polyarteritis, hypersensitivity vasculitis, Luegenec granulomatosis, polymyalgia rheumatism, articulation cell rheumatism, calcium crystal precipitation arthropathy, false draft, non-\$\$\$ rheumatism, synovial fluid vane-itis, thigh waist-itis disorder (typing), mixed form of arthritis, neuropathic arthropathy disease, hemorrhagic arthropathy,

vascular peliosis, hypertrophic osteoarthrosis, \$\$\$\$\$\$\$\$. Arthritis caused by a specific disease, hemoglobin composed-sis, falciform erythrocyte disease and other hemoglobinopathy, high ribo proteinemia, hypo \$\$\$\$\$\$-emia, parathyroid gland hyperfunction, acromegaly, familial the ground sea disaster, Behat disease, systemic autoimmune disease rouge are \$\$, disease such as or relapsing polychondritis or NAD(P)H oxidases.

In this specification, with "cancer", there is meant associated disease requiring administration in mammal by curative effective amount of the compound represented by general formula (Ia) of sufficient amount to hinder carcinoma (for example \$\$\$\$, mucus sarcoma, liposarcoma, chondrosarcoma, osteogenic sarcoma, \$\$\$, angiosarcoma, endothelium sarcoma, lymph duct sarcoma, lymph duct endothelioma, periosteum-oma, mesothelioma, \$\$\$\$\$ tumor, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcom or NAD(P)H oxidase.

(for example lipozome, fine particle, microcapsule or the like) which is able to be used in order various deliveries system is common knowledge and to administer the compound of this invention.

As introduction process, intracutaneous, intramuscular, intravenous in peritoneal cavity, subcutaneous, epidural in nasal cavity and oral pathway are proposed, but it is not restricted to these.

In the compound or the composition, it can be been administered by the pathway which is arbitrary convenient (for example, it is passed through epithelium or layer in mucosa, and, by injection or bolus injection, \$ is absorbed) and it can be been administered together with other biologically inert agent.

It is systemic or topical, and administration is obtained.

Moreover, the pathway which is arbitrary appropriate at a composition or pharmacological compound of this invention (injection in cerebral ventricle and injection in pith cavity are included).

For example, as for the injection in cerebral ventricle, it can be expected what is introduced into central nervous system using) which it can be readily done using catheter in menses ventricle added fitting in to a reservoir such as Ommaya reservoir.

For example, moreover, by formulation using inhalator or use and aerosolize agent of nebulizer, lung administration can be used, too.

Dose of the compound of this invention differs by age of \$\$\$, body weight, symptom or administration method or the like, and it is not restricted in particular. However, it is 0.01mg-log and it is 0.1 mg-1 g, 1 mg-100 mg, 0.1 mg-10 mg and is preferably obtained usually per adult per day if oral administration is carried out.

In case of parenteral administration, it is 0.01 mg-1 g and it is 0.01 mg-100 mg, 0.1 mg-100 mg, 1 mg-100 mg, 0.1 mg-10 mg and is preferably obtained.

(Ideal form for Carrying Out the Invention.

It is possible that or salts thereof or solventate thereof is readily produced using itself a well-known method.

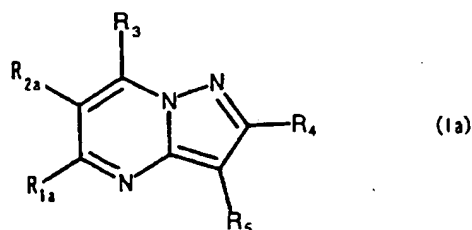
As embodiment of said process, for example following process for the production or method based on this is nominated.

As preparation method of compound (1a), preparation method of compound (1) is exemplified.

It can be composed from the amine which is following compound A and arbitrary appropriate the compound of this invention containing in formula (1).

Patent Claims

1. Compound



(wherein, R_{1a}, R_{2a}, R₃-R₅ each independently show hydrogen, halogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocyclic group, hydroxy, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heterocyclic oxy, optionally substituted acyl, optionally substituted monosubstituted carbonyl oxy, optionally substituted carbamoyl, diazo, optionally substituted amidine, azide, two thoron, nitro, optionally substituted amino, optionally substituted imino, cyanogen, mercapto, optionally substituted monosubstituted thio, optionally substituted monosubstituted thio oxy, optionally substituted monosubstituted sulphinyl, optionally substituted monosubstituted sulfonyl, sulfo or tri substituted silyl, and R_{1a}, R_{2a}, R₃-R₅ each independently link together by an arbitrary combination, and it may be formed a ring structure). A prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. Wherein the following ten compounds are excluded.

(1).

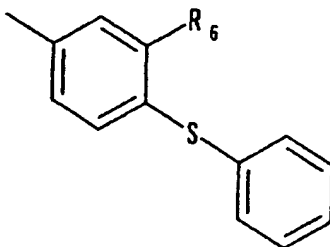
Compound wherein, R_{1a} is cycloalkyl, halogen lower alkyl or phenyl with hydrogen, OH, lower alkyl carbon number of 3-8.

R_{2a} hydrogen, lower alkoxycarbonyl, lower alkoxy, halogen, cycloalkyl of lower alkyl 3-8 C, lower alkoxycarbonyl lower alkyl carboxyl, carboxy lower alkyl-CONHR₆ (is phenyl or lower alkyl with R₆ containing hydrogen, halogen atom), cyanogen, phenyl with containing group selected from the group comprising hydroxy group, halogen atom, lower alkyl group, lower alkoxy and phenylthio group as substituent, phenyl lower alkyl group with containing group selected from the group comprising hydroxy group and lower alkoxy group as substituent on the phenyl ring, lower alkanoyl group with containing lower alkanoyloxy lower alkyl, benzoyl group or halogen atom, or it is hydroxy lower alkyl group with containing group selected from the group comprising phenyl group and halogen atom as substituent.

R3 is hydrogen or OH.

R4 is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy lower alkyl or halogen lower alkyl.

R5 is



and R6 is hydrogen, lower alkyl or lower alkoxy.

(2).

Compound wherein, R1a, R2a are each independently hydrogen, halogen, CN, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, alkoxy, alkylthio, alkyl sulphinyl, alkyl sulphonyl, amino, alkylamino or (substituted) phenyls.

R3 is (substituted) aryl or (substituted) heteroaryl

(3).

Compound wherein, R1a is hydrogen, (substituted) lower alkyl cycloalkyl, thienyl, furyl, lower alkenyl or (substituted) phenyl

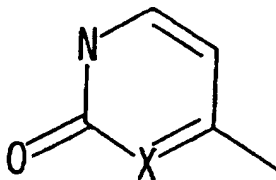
. R2a is hydrogen or lower alkyl.

R3 is optionally substituted amino.

(4).

Compound wherein, R1a is hydrogen, alkyl, OH, 0-alkyl, halo, amino or nitro.

R2a is



, and X is CH, N, and nitrogen atom on ring of R2a may be substituted.

R3 and R5 are each independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, halo, OH, S heterocyclyl.

(5).

Compound wherein, R1a is hydrogen, alkyl, alkoxy, OH, halo, NO₂ or NH₂.

R2a is hydrogen, (substituted) alkyl, cycloalkyl, alkoxy, (substituted) alkenyl, (substituted) alkynyl, (substituted) aryl, (substituted) heterocyclyl, alkoxy NRR, NO₂, OH, NH₂ or (substituted) heteroaryl.

R3 and R4 are each independently hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl, OH, halo, amino, nitro.

R5 is hydrogen, (substituted) alkyl, cycloalkyl, aryl, (substituted) heterocyclyl, halo, OH or (substituted) heteroaryl.

(6).

Compound wherein, R2a is lower alkylene or lower alkenylene substituted by substituted acetyl or heterocycle.

R3 is optionally substituted phenyl.

(7).

Compound wherein, R1a, R2a are each independently hydrogen, halogen, (substituted) alkyl, (substituted) alkenyl, (substituted) aryl, (substituted) aralkyl, (substituted) heterocyclic group or alkylene groups same as.

R3 is optionally substituted amino

(8).

R1a is hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, -(alkyl) amino, aryl or heteroaryl.

R2a is hydrogen, alkyl, halogen, cyanogen, hydroxy or alkoxy.

R3 is optionally substituted amino or optionally substituted alkoxy.

R5 is aryl.

(9).

Compound wherein, R1a was substituted by group selected from the group comprising carboxy, lower alkoxy carboxy and substituted carbamoyl as substituent and is lower alkyl, and R2a is hydrogen.

R3 is phenyl carbonylamino, and the said phenyl group may be substituted.

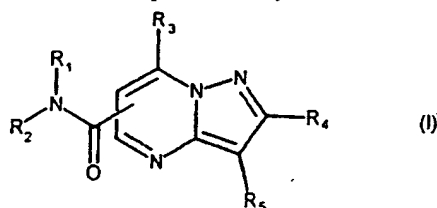
R4 and R5 are hydrogen.

(10).

(2,5-dimethylpyrazolo [1,5-a] pyrimidine-7-yl) succinic acid, wherein (the substituent which is not defined of among compound described in (1)-(10) denotes an arbitrary substituent).

2. Compound in accordance with Claim 1 that one or both of R1a and R2a is hydrogen, and the other is optionally substituted carbamoyl.

3. Compound in accordance with Claim 1 represented by formula



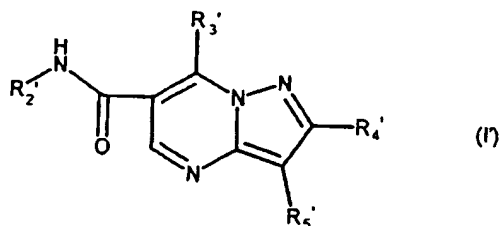
a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. (wherein, R1 is hydrogen, lower alkyl optionally substituted amino or optionally substituted aryl lower alkyl and R2 are hydrogen, optionally substituted lower alkyl optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl lower alkyl optionally substituted aryloxy, optionally substituted lower alkyl sulfonyl, optionally substituted aryl sulfonyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl optionally substituted heterocyclic group lower alkyl or optionally substituted amino.

Or R1 and R2 comprises together with adjacent N atom, and optionally substituted heterocycle may be formed.

R3 is hydrogen, hydroxy, lower alkoxy, halogen or optionally substituted amino.

R4 is hydrogen, lower alkyl or optionally substituted aryl.

R5 is hydroxy, optionally substituted lower alkyl optionally substituted aryl, optionally substituted aryl lower alkyl optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkenyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkenyl, optionally s, optionally substituted cycloalkyl lower alkynyl, optionally substituted aryl carbonyl, optionally substituted aryl lower alkyl carbonyl, optionally substituted heterocyclic group, halogen, CH0, optionally substituted amino or optionally substituted imino. But wherein compounds of following formula are excluded

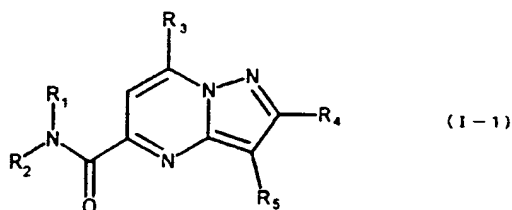


(wherein, R2' is the phenyl which may be substituted by hydrogen, lower alkyl or halogen, and R3' is hydrogen or hydroxy.

R4' is hydrogen or lower alkyl.

R5' contains phenylthio group, and is the phenyl which may substitute by lower alkyl or lower alkoxy furthermore).

4. Compound in accordance with Claim 3 represented by formula



(same meaning the aforesaid each substituent), a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein.

5. Compound described in Claim 3 or 4 &. A prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. R1 is hydrogen.

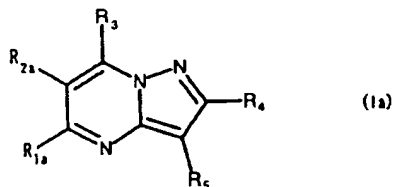
R2 is optionally substituted aryl.

6. Compound, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein are described in Claim 3 or 4 &. R3 is hydrogen or the amino which may be substituted.

7. Compound, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein are described in Claim 3 or 4 &. R4 is hydrogen.

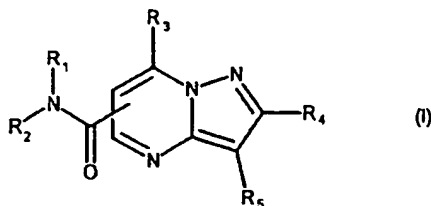
8. Compound, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein are described in Claim 3 or 4) . R5 is optionally substituted aryl.
9. Compound, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein are described in Claim 3 or 4 & . R1 is hydrogen and R2 is optionally substituted phenyl.
R3 is hydrogen or the amino which may be substituted and R4 is hydrogen.
R5 is optionally substituted phenyl.
10. Compound in accordance with Claim 9, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. Substituent is at least one which is selected from the group which comprised optionally substituted heterocyclic group, lower alkyl carbonyl, cycloalkyl, lower alkyl optionally substituted amino, halogen, halogenation lower alkyl, lower alkoxy, carboxy lower alkyl oxy, heterocyclic group lower alkyl oxy, amino lower \$\$\$, hydroxy, cyanogen, carbamoyl heterocyclic group oxy, cyano lower alkyl and phenyl in the phenyl which may be substituted of R2.
11. Compound in accordance with Claim 10, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. R2 is optionally substituted heterocyclic group phenyl.
12. Compound in accordance with Claim 10, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein. R2 is optionally substituted piperazino phenyl, optionally substituted piperidino phenyl or the pyrrolidino phenyl which may be substituted.
13. Compound in accordance with Claim 9 which is at least one which is selected from the group that substituent comprised halogen, halogenation lower alkyl, aryl lower alkyl oxy, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, lower alkyl thio, phenyl, phenyloxy, phenyl lower alkyl, phenyl lower alkyl amino, phenyl lower alkyl thio, phenyl lower alkenyl, phenylcarbamoyl, amino, cycloalkyl lower alkyl oxy and heteroaryl lower alkyl oxy in the phenyl which R5 might substitute, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein.
14. Compound in accordance with any of Claim 1-13 is contained and is medicinal composition.

15. Compound in accordance with any of Claim 1-13 is contained and is NAD(P) H oxidase inhibitor.
16. Preventative agent of disease compound in accordance with any of Claim 1-13 is contained, and to be related to NAD(P) H or therapeutic agent.
17. Preventative agent or therapeutic agent in accordance with Claim 16 which is selected from the group which a the aforesaid disease damaged inflammation, disturbance of pulmonary circulation, ischemic cardiac disease, cerebral circulation, and comprised arteriosclerosis, diabetes mellitus complication, hypertension and proliferation associated disease.
18. Preventative agent or therapeutic agent in accordance with Claim 16 that a the aforesaid disease is cerebral infarction or diabetic retinopathy.
19. Compound represented by



, prodrug thereof, pharmaceutically permitted salt thereof or solventate thereof is contained and is NAD(P)H oxidase inhibitor. (wherein, R1a, R2a, R3-R5 each independently show hydrogen, halogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkenyl, optionally substituted lower alkynyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, optionally substituted cycloalkynyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heterocyclic group, hydroxy, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heterocyclic oxy, optionally substituted acyl, optionally substituted monosubstituted carbonyl oxy, optionally substituted carbamoyl, diazo, optionally substituted amidine, azide, two thoron, nitro, optionally substituted amino, optionally substituted imino, cyanogen, mercapto, optionally substituted monosubstituted thio, optionally substituted monosubstituted thio oxy, optionally substituted monosubstituted sulphinyl, optionally substituted monosubstituted sulfonyl, sulfo or tri substituted silyl, and R1a, R2a, R3-R5 each independently link together by an arbitrary combination, and it may be formed a ring structure).

20. Compound represented by



, prodrug thereof, pharmaceutically permitted salt thereof or solventate thereof is contained and is NAD(P)H oxidase inhibitor. (wherein, R1 is hydrogen, lower alkyl optionally substituted amino or optionally substituted aryl lower alkyl and R2 are hydrogen, optionally substituted lower alkyl optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted aryl, optionally substituted aryl lower alkyl optionally substituted aryloxy, optionally substituted lower alkyl sulfonyl, optionally substituted aryl sulfonyl, optionally substituted heteroaryl lower alkyl optionally substituted heterocyclic group lower alkyl or optionally substituted amino.

Or R1 and R2 comprises together with adjacent N atom, and optionally substituted heterocycle may be formed.

R3 is hydrogen, hydroxy, lower alkoxy, halogen or optionally substituted amino.

R4 is hydrogen, lower alkyl or optionally substituted aryl.

R5 is hydroxy, optionally substituted lower alkyl optionally substituted aryl, optionally substituted aryl lower alkyl optionally substituted cycloalkyl lower alkyl, optionally substituted aryl lower alkenyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkenyl, optionally substituted cycloalkyl lower alkynyl, optionally substituted aryl carbonyl, optionally substituted aryl lower alkyl carbonyl, optionally substituted heterocyclic group, halogen, CH₃, optionally substituted amino or optionally substituted imino.

21. Process for the therapy or prevention of disease it is characterised in that, and to be related to NAD(P) H to administer effective dose of compound in accordance with any of Claim 1-20 to animal including human being.

22. Process in accordance with Claim 21. Wherein, a the aforesaid disease is selected from the group

which comprised inflammation, disturbance of pulmonary circulation, ischemic cardiac disease, Masaru circulatory disease, arteriosclerosis, diabetes mellitus complication, hypertension and proliferation associated disease.

23. Process in accordance with Claim 21 that a the aforesaid disease is cerebral infarction or diabetic retinopathy.

24. Use of compound in accordance with any of Claim 1-20 to produce pharmaceutical to be used in order to do prevention or therapy of a disease to be related to NAD(P) H.

25. Use in accordance with Claim 24. Wherein, a the aforesaid disease is selected from the group which comprised inflammation, disturbance of pulmonary circulation, ischemic D disease, cerebral circulation disorder, arteriosclerosis, diabetes mellitus complication, hypertension and proliferation associated disease.

26. Use in accordance with Claim 24 that a the aforesaid disease is cerebral infarction or diabetic retinopathy.

The following text comprises an amendment of the last page with the intention of adding Claim s27 to30.

This amendment was made on the 8th August2003.

21.Tail end of Claim 22..

23. Process in accordance with Claim 21 wherein, an aforesaid disease is cerebral infarction or diabetic retinopathy.

24. Use of compound in accordance with any of Claim s 1-20 to produce pharmaceutical to be used so that prevention or therapy makes a disease to be related to NAD(P) H.

25. An aforesaid disease is use in accordance with Claim 24 selected from the group which comprised

inflammation, disturbance of pulmonary circulation, ischemic cardiac disease, cerebral circulation disorder, arteriosclerosis, diabetes mellitus complication, hypertension and proliferation associated disease.

26. An use in accordance with Claim 24 wherein, an aforesaid disease is cerebral infarction or diabetic retinopathy.

(added)

27. A compound in accordance with Claim 1, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein R1a is optionally substituted carbamoyl.

(added)

28. A compound in accordance with Claim 1, a prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof or a solventate thereof wherein R1a. is optionally substituted carbamoyl, R2a are hydrogen

(added).

29. A drug containing a compound in accordance with Claim 27 or 28.

(added).

30. NAD(P)H oxidase inhibitor containing a compound in accordance with Claim 27 or 28.

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.